

Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Herr Professor Dr. med. Heinz Reichmann

**Entwicklung und Evaluation einer psychoedukativ-
kognitiven Gruppenintervention bei
depressiven Symptomen bei Morbus Parkinson**

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Diplom-Psychologin Katharina Linse
aus Dresden

Dresden 2016

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____
Vorsitzender der Promotionskommission

Danksagung

Schreiben musste ich diese Arbeit zwar alleine, doch an Ihrem Gelingen waren jede Menge weitere Menschen beteiligt, denen ich Dank schulde.

An erster Stelle sei mein Doktorvater Herr Professor Dr. Alexander Storch genannt, da er mir die Erstellung dieser Arbeit erst ermöglicht hat und mich zu jeder Zeit mit fachlichem Rat und aufbauenden Worten unterstützt hat. Herzlichen Dank.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Mareike Fauser, Frau Dr. Christiana Franke und Herrn Dr. Sebastian Brown bedanken, welche mich bei der Rekrutierung der Patienten unterstütz und die medizinischen Untersuchungen durchgeführt haben. Besonders wertvoll für mich war zudem die herzliche und konstruktive Arbeitsatmosphäre in der Neurologischen Ambulanz des UKD – Danke, liebe Kollegen!

Ferner gilt mein Dank auch Herrn Professor emeritus Rainer Koch, welcher mich bei der statistischen Auswertung der komplexen Daten beraten und unterstützt hat sowie Herrn Dr. Michael Höfler, an welchen ich mich bei statistischen Fragen stets wenden konnte.

Nicht genug danken kann ich auch meinem lieben Mann für seine stete emotionale Unterstützung und das Ertragen gelegentlichen Jammerns sowie meiner wundervollen Tochter, die mir jeden Tag unbezahlbare, aufbauende Stunden schenkt.

Ich möchte auch meinen Freunden, insbesondere Frau Dr. Fine Kräplin, für Ihre moralische und instrumentelle Unterstützung danken. Ihr könnt Euch nicht vorstellen, wie wichtig Euer Rückhalt für mich ist.

Besonderer Dank gilt natürlich auch meinen Eltern und Schwiegereltern, welche mich immer wieder durch Ihr Interesse und aufbauende Worte motiviert haben, diese Arbeit fertig zu stellen.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-------------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | V |
| TABELLENVERZEICHNIS | VI |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | VIII |
| 1 Theoretische Einleitung | 1 |
| 1.1 Das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) | 1 |
| 1.1.1 Klassifikation und Diagnostik des IPS | 1 |
| 1.1.2 Epidemiologie und Verlauf des IPS | 4 |
| 1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie des IPS | 6 |
| 1.1.4 Therapie des IPS | 7 |
| 1.2 Depressive Syndrome beim IPS | 10 |
| 1.2.1 Klassifikation und Diagnostik der Depression beim IPS | 10 |
| 1.2.2 Epidemiologie und Verlauf der Depression beim IPS | 14 |
| 1.2.3 Ätiologie der Depression beim IPS | 19 |
| 1.2.3.1 Neurobiologische Faktoren | 19 |
| 1.2.3.2 Psychosoziale Faktoren | 22 |
| 1.2.4 Therapie der Depression beim IPS | 26 |
| 1.2.4.1 Somatische Verfahren | 28 |
| 1.2.4.2 Psychologische Verfahren | 31 |
| 2 Ziel der Arbeit | 39 |
| 2.1 Problemstellung | 39 |
| 2.2 Forschungsziele | 39 |
| 2.3 Forschungshypothesen | 40 |
| 3 Methoden | 42 |
| 3.1 Darstellung der Intervention | 42 |
| 3.1.1 Indikation | 42 |
| 3.1.2 Behandlungsformat | 43 |
| 3.1.3 Inhalte und Aufbau | 45 |
| 3.2 Untersuchungsdesign | 49 |
| 3.3 Stichprobe | 49 |

| | |
|--|------------|
| 3.4 Erhebungsinstrumente | 51 |
| 3.4.1 Fragebögen zur qualitativen Evaluation | 51 |
| 3.4.2 Quantitative Instrumente zur Fremdevaluation | 52 |
| 3.4.3 Quantitative Instrumente zur Selbstevaluation | 53 |
| 3.5 Ablauf der Studie | 55 |
| 3.6 Statistische Auswertung | 57 |
| 4 Ergebnisse | 60 |
| 4.1 Beschreibung der Stichprobe | 60 |
| 4.1.1. Erste 2 Durchgänge gemäß Studienprotokoll | 60 |
| 4.1.2 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten | 62 |
| 4.2 Beantwortung der Fragestellung | 67 |
| 4.2.1 Qualitative Evaluation | 67 |
| 4.2.2 Quantitative Interventionseffekte | 75 |
| 5 Diskussion | 91 |
| 5.1 Studienziel und Relevanz | 92 |
| 5.2 Intervention | 93 |
| 5.3 Stichprobenzusammensetzung | 94 |
| 5.4 Akzeptanz und Umsetzbarkeit | 96 |
| 5.5 Interventionseffekte | 97 |
| 5.6 Kritische Bewertung | 103 |
| 5.7 Ausblick | 107 |
| 6 Zusammenfassung | 109 |
| Eigenständigkeitserklärung | 115 |
| Erklärung zur Einhaltung der rechtlichen Vorschriften | 116 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 117 |
| ANHANG | 136 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | | |
|---------|---|--|
| BELA | - | Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten |
| DSM | - | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| DGN | - | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| IPS-D | - | Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom |
| GDS | - | Geriatric Depression Rating Scale |
| HAMD | - | Hamilton Rating Scale for Depression |
| H&Y | - | Hoehn- und Yahr-Skala |
| IG | - | Interventionsgruppe |
| IPS | - | Idiopathisches Parkinsonsyndrom, Morbus Parkinson |
| ITT | - | Intent-to-treat (Stichprobe) |
| KG | - | Kontrollgruppe |
| KVT | - | Kognitive Verhaltenstherapie |
| LED | - | Levodopa-Äquivalenzdosis |
| MADRS | - | Montgomery-Asberg Depression Rating Scale |
| MAO | - | Monoaminoxidase |
| MCIC | - | Minimale klinisch relevante Änderung |
| MD | - | Major Depression |
| MMSE | - | Mini Mental State Examination |
| osl | - | Ohne somatische Items (bezogen auf MADRS-Summenscore) |
| PANDA | - | Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment |
| PDQ-8 | - | Parkinson's Disease Questionnaire 8 Item Version |
| PPP | - | Per Protokoll analysierte Population |
| PT | - | Psychotherapie |
| S&E-ADL | - | Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens |
| SKID | - | Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV |
| SSRI | - | Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| THS | - | Tiefe Hirnstimulation |
| TZA | - | Tetrazyklisches Antidepressivum |
| UPDRS | - | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| VAS | - | Visuelle Analogskala |

TABELLENVERZEICHNIS

| | | | |
|---------|----------|---|----------|
| 1.2.4 | Tab. 1: | Übersicht über Studien zu spezifischen psychologischen Interventionen für Depression beim IPS | S. 36 ff |
| 3.1.3 | Tab. 2: | Inhalte der einzelnen Gruppentreffen | S. 48 |
| 3.3 | Tab. 3: | Ein- und Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der PsyPro-IPS-Studie | S. 50 |
| 3.4.2 | Tab. 4: | Modifizierte Stufeneinteilung des IPS nach Hoehn & Yahr | S. 53 |
| 3.5 | Tab. 5: | Ablauf der Studienvisiten | S. 57 |
| 4.1 | Tab. 6a: | Charakteristika der per Protokoll analysierten Stichprobe: Soziodemografie und Parkinson Status | S. 64 |
| 4.1 | Tab. 6b: | Charakteristika der per Protokoll analysierten Stichprobe: Neuropsychologischer Status | S. 65 |
| 4.1 | Tab. 7: | Ergebnisse des BELA in der intent-to-treat- Stichprobe (N=31) | S. 66 |
| 4.1.2.2 | Tab. 8: | Schweregrad der IPS-Erkrankung in der per Protocol analysierten Stichprobe und der Teilstichprobe der Patienten mit Studienabbruch oder –ausschluss | S. 67 |
| 4.2.1.1 | Tab. 9: | Beispiele für Angaben der Patienten auf die Frage „Was sind die wesentlichen Inhalte der heutigen Sitzung für Sie?“ | S. 71 |
| 4.2.1.1 | Tab. 10: | Beispiele für Angaben der Patienten auf die Frage „Welche der heutigen Inhalte können Sie für sich nutzen?“ | S. 72 |
| 4.2.2.1 | Tab. 11: | Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der per Protocol analysierten Teilstichprobe der ersten zwei Untersuchungsdurchgänge (Kontrollgruppe N=10; Interventionsgruppe N=9; Gesamt N=19) | S. 76 |
| 4.2.2.1 | Tab. 12: | Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der per Protocol analysierten Gesamtstichprobe (Kontrollgruppe N=13; Interventionsgruppe N=13; Gesamt N=26) | S. 81 |
| 4.2.2.1 | Tab. 13: | Angaben der IG-Teilnehmer (N=13) zur postinterventi- onellen Veränderung der Belastungen durch die IPS- Erkrankung | S. 82 |
| 4.2.2.4 | Tab. 14: | Vergleich von Respondern und Nonrespondern gemäß der MADRS ohne somatische Items in der Interventions- gruppe (N=13) hinsichtlich soziodemografischer und krankheitsbezogener Parameter in der per Protokoll ana- lysierten Stichprobe | S. 87 |

| | | | |
|---------|-----------|---|--------|
| 4.2.2.4 | Tab. 15: | Vergleich von klinisch relevant gebesserten und nicht gebesserten Teilnehmern gemäß der MADRS ohne somatische Symptome in der Interventions- und Kontrollgruppe und der Gesamtstichprobe | S. 89 |
| 4.2.2.5 | Tab. 16: | 16: Vergleich von Respondern und Nonrespondern gemäß der MADRS ohne somatische Items in der Interventionsgruppe (N=13) hinsichtlich ihrer Beurteilung des Programms | S. 90 |
| Anhang | Tab. 17a: | Charakteristika der intent-to-treat- Stichprobe: Soziodemografie und Parkinson-Status | S. 184 |
| Anhang | Tab. 17b: | Charakteristika der intent-to-treat- Stichprobe: Neuropsychologischer Status | S. 185 |
| Anhang | Tab. 18a: | Ausgangswertvergleich der per Protokoll analysierten Stichprobe mit den Patienten mit Studienabbruch oder -ausschluss: Soziodemografie und Parkinson-Status | S. 186 |
| Anhang | Tab. 18b: | Ausgangswertvergleich der per Protokoll analysierten Stichprobe mit den Patienten mit Studienabbruch oder -ausschluss: Neuropsychologischer Status | S. 187 |
| Anhang | Tab. 19: | Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der intent-to-treat- Stichprobe der ersten zwei Untersuchungsdurchgänge (Kontrollgruppe N=10; Interventionsgruppe N=11; Gesamt N=21) | S.188 |
| Anhang | Tab. 20: | Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der intent-to-treat- Gesamtstichprobe (Kontrollgruppe N=15; Interventionsgruppe N=16; Gesamt N=31) | S. 190 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | | | |
|---------|----------|--|-------|
| 1.2.3 | Abb. 1: | Heuristisches Modell der Ätiologie der Depression beim IPS | S. 25 |
| 3.5 | Abb. 2: | Flowchart der Stichproben-Ziehung | S. 56 |
| 4.1 | Abb. 3: | Subjektive Dauer der Depressivität in Monaten | S. 63 |
| 4.2.1.1 | Abb. 4: | Teilnehmerangaben zur Konzentrationsfähigkeit in den einzelnen Sitzungen | S. 70 |
| 4.2.1.1 | Abb. 5: | Teilnehmerangaben zu Anschaulichkeit und Verständlichkeit der Inhalte der einzelnen Sitzungen | S. 70 |
| 4.2.1.1 | Abb. 6: | Teilnehmerbewertung der Informationsmenge der einzelnen Sitzungen | S. 70 |
| 4.2.1.1 | Abb. 7: | Teilnehmerbewertung der Nützlichkeit der einzelnen Sitzungen | S. 71 |
| 4.2.1.2 | Abb. 8: | Bewertung des Gruppenprogramms bezüglich organisatorischer Aspekte und Verständlichkeit (N=12) | S. 73 |
| 4.2.1.2 | Abb. 9: | Bewertung des Gruppenprogramms bezüglich des persönlichen Nutzens (N=12) | S. 73 |
| 4.2.2.1 | Abb. 10: | Modellprädizierte Mittelwerte der metrischen Outcomemaße mit Ausgangswertadjustierung und 95% Konfidenzintervall in der per Protocol analysierten Gesamtstichprobe; a) MADRS gesamt; b) MADRS ohne somatische Symptome; c) GDS; d) VAS psychisch; e) BELA gesamt; f) PDQ 8; g) VAS somatisch; h) VAS adl; i) S&E-ADL | S. 78 |
| 4.2.2.2 | Abb. 11: | Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥2 Punkte in der MADRSosl in der per Protokoll analysierten Stichprobe, erste zwei Untersuchungsdurchgänge | S. 81 |
| 4.2.2.2 | Abb. 12: | Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥2 Punkte in der MADRSosl in der per Protokoll analysierten Gesamtstichprobe | S. 83 |

| | | | |
|---------|----------|--|--------|
| 4.2.2.3 | Abb. 13: | Baseline- und postinterventionelle Mittelwerte der einzelnen MADRS-Items in der a) Gesamtstichprobe, b) Interventionsgruppe und c) Kontrollgruppe | S. 85 |
| Anhang | Abb. 14: | Modellprädizierte Mittelwerte der metrischen Outcome-maße mit Ausgangswertadjustierung und 95% Konfidenzintervall in der intent-to-treat Gesamtstichprobe; a) MADRS gesamt; b) MADRS ohne somatische Symptome; c) GDS; d) VAS psychisch; e) BELA gesamt; f) PDQ 8; g) VAS somatisch; h) VAS adl; i) S&E-ADL | S. 189 |
| Anhang | Abb. 15: | Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSosl in der intent-to-treat- Stichprobe, erste zwei Untersuchungsdurchgänge | S. 191 |
| Anhang | Abb. 16: | Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSosl in der intent-to-treat- Gesamtstichprobe | S.192 |

1 Theoretische Einleitung

1.1 Das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS)

Das IPS ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung und die häufigste Ursache des Parkinson-Syndroms. Dieses ist durch die Kardinalsymptome Brady- oder Akinese, muskuläre Rigidity, Ruhetremor und posturale Instabilität gekennzeichnet und wurde erstmals 1817 durch den englischen Arzt James Parkinson beschrieben. Erst deutlich später wurde der Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia Nigra, einem Kernkomplex im Bereich des Mittelhirns, als zentrales pathophysiologisches Korrelat identifiziert. Die Ursache der Degeneration ist bis heute weitgehend ungeklärt. Durch vielfältige, vorwiegend somatische Therapieverfahren kann der Verlauf der Erkrankung heute deutlich verlangsamt werden, heilbar ist sie jedoch nicht.

1.1.1 Klassifikation und Diagnostik des IPS

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2012) unterscheidet vier Gruppen von Parkinson-Syndromen:

1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS, ca. 75% aller Parkinson-Syndrome), wird hinsichtlich der klinischen Symptome in folgende Verlaufsformen eingeteilt:
 - Akinetisch-rigider, Tremordominanz- und Äquivalenz-Typ
2. Genetische Formen des Parkinson-Syndroms
3. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome):
 - Multisystematrophie, Demenz vom Lewy-Körper-Typ, Progressive supranukleäre Blickparese, Kortikobasale Degeneration
4. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome:
 - medikamenteninduziert (Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin, Lithium, Kalziumantagonisten, Valproinsäure), tumorbedingt, posttraumatisch, toxininduziert (z. B. Kohlenmonoxid, Mangan), entzündlich (AIDS-Enzephalopathie, seltene Enzephalitiden), metabolisch (z. B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Das IPS wird heute nicht mehr als reine Bewegungs-, sondern als neurokognitiv-psychiatrische Störung beschrieben (Weintraub and Burn, 2011). Zur Diagnosestellung ist jedoch das Auftreten von mindestens zwei der *motorischen Kardinalsymptome* Brady- oder Hypokinese der willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen, Rigor, Tremor und posturale Instabilität erforderlich.

Zusätzlich treten beim IPS häufig *neuropsychiatrische Symptome* auf, sie beeinflussen die Lebensqualität sowie die Belastung der Angehörigen negativ (Martinez-Martin, et al., 2015). Inwiefern sie im Einzelnen auf den neurodegenerativen Krankheitsprozess, soziodemografische Faktoren oder Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie zurückzuführen sind, ist weiterhin Forschungsgegenstand. Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Therapie der Depression beim IPS als eines der häufigsten neuropsychiatrischen Begleiterscheinungen werden in Kapitel 1.2 ausführlich dargestellt.

IPS-Patienten haben ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung sechsfach erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken, im Krankheitsverlauf werden bis zu 80% dement (Aarsland, et al., 2003; Aarsland, et al., 2001). Risikofaktoren hierfür sind höheres Alter und eine höhere Schwere des IPS, insbesondere des Rigor, der posturalen Instabilität und der Gangstörungen. Bezüglich Erkrankungsalter und Geschlecht sind die Befunde inkonsistent (Emre, et al., 2007). IPS-Demenz wird häufig von weiteren neuropsychiatrischen Defiziten begleitet (Weintraub and Burn, 2011). Weiterhin treten bei ca. 25% der nicht-dementen Patienten milde kognitive Beeinträchtigungen auf, charakteristisch sind primär exekutive Defizite (Janvin, et al., 2006; Litvan, et al., 2012).

Die kumulative Prävalenz psychotischer Symptome liegt bei bis zu 70%, zumeist handelt es sich um visuelle Halluzinationen mit erhaltener Einsicht. Sie sind mit der Einnahme von IPS-Medikation, höherem Alter, höherer IPS-Schwere, kognitiven Defiziten, komorbiden Erkrankungen und der REM-Schlaf-Verhaltensstörung assoziiert (Bosboom, et al., 2004; Levin, et al., 2015; Weintraub, et al., 2015). Behandelt werden sie unter anderem durch die Gabe atypischer Antipsychotika (Levin, et al., 2015).

Bis zu 50% der IPS-Patienten weisen klinisch relevant ausgeprägte Angstsymptome auf, darunter etwa die Hälfte manifeste Angststörung, zumeist Panikstörung, Soziale Phobie oder Generalisierter Angststörung. Angststörungen sind ihrerseits mit einem erhöhten Risiko für IPS assoziiert, die zugrundeliegenden Mechanismen sind unklar (Dissanayaka, et al., 2014). Häufig sind Angst vor Stürzen, Ruhelosigkeit, Anspannung und Sorgen, aber auch körperliche Symptome wie Herzrasen und Kurzatmigkeit. Es besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zur Beweglichkeit: bei einem Teil der IPS-Patienten treten Angstsymptome nur in Phasen schlechter Beweglichkeit auf, sie können jedoch auch ihrerseits die Beweglichkeit verschlechtern (Coakeley, 2014; Leentjens, et al., 2012). Angststörungen in der Vorgeschichte, Depression, jüngeres Erkrankungsalter und motorische Fluktuationen gelten als gesicherte Risikofaktoren, zu Alter, Geschlecht, IPS-Schwere und –Dauer, Medikamenteneffekten und kognitiven Funktionen ist die Datenlage uneinheitlich. Es ist davon auszugehen, dass Angststörungen bei IPS unterdiagnostiziert und –versorgt sind, sie sind auch vergleichsweise

spärlich beforscht. Kognitive Verhaltenstherapie kann positive Effekte auf Angst bei IPS haben (Dobkin, et al., 2007), ebenso wie der Einsatz von Antidepressiva, wobei Angst bisher nur als sekundärer Outcome in Studien zu Depression untersucht wurde. Benzodiazepine haben ebenfalls kurzfristig als hilfreiche Therapieoption erwiesen, langfristig bergen sie jedoch Risiken: erhöhtes Sturzrisiko, kognitive Einbußen und Medikamentenabhängigkeit (Chen and Marsh, 2014).

Apathie als Syndrom reduzierter Motivation mit behavioralen, affektiven und kognitiven Komponenten betrifft bis zu 60% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Pagonabarraga, et al., 2015). Apathie ist aufgrund der Symptomüberlappung schwer von Anhedonie und Interessenverlust im Rahmen einer Depression, von kognitiven Defiziten und Bradykinese abgrenzbar. Korrelate sind höheres Alter, männliches Geschlecht, stärkere motorische Beeinträchtigungen und exekutive Dysfunktionen (Pedersen, et al., 2009), ferner verschlechtert Apathie die Prognose hinsichtlich IPS-Progression, Lebensqualität und Funktionsniveau. In der Therapie zeigen Cholinesterase-Inhibitoren und Dopaminagonisten vielversprechende Ergebnisse, der Gebrauch von Antidepressiva wird hingegen kontrovers diskutiert (Pagonabarraga, et al., 2015).

Als Gegenpol zu Apathie als Mangel an Motivation können bei IPS impulsiv-zwanghafte Verhaltensstörungen auftreten (Sierra, 2014), welche zu verheerenden psychosozialen Konsequenzen führen können. Dazu zählen Impulskontrollstörungen (Pathologisches Glücksspiel, Exzessives Kaufen und Essen sowie Hypersexualität), repetitive Verhaltensstörungen (Punding, Hobbyismus, Walkabout) und das Dopamin-Dysregulations-Syndrom mit einer Prävalenz von insgesamt bis zu 30% (Giovannoni, et al., 2000; Pezzella, et al., 2005; Spencer, et al., 2011). Impulsiv-zwanghafte Verhaltensstörungen sind insbesondere mit dem Gebrauch und der Dosis von Dopaminagonisten assoziiert (Voon and Fox, 2007).

Als *weitere, nicht-motorische Symptome* treten autonome Dysfunktionen bei einem Großteil der IPS-Patienten auf, häufig im frühen Krankheitsverlauf oder sogar bereits vor den motorischen Symptomen. Sie umfassen Störungen des sympathischen, des parasympathischen und des enterischen Nervensystems (Klockgether, 2004). Es ist jedoch insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf meist nicht abgrenzbar, ob autonome Dysfunktionen auf die IPS-Pathologie, komorbide Begleiterkrankungen oder auf Nebenwirkung der IPS-Medikation zurückzuführen sind (Ziemssen and Reichmann, 2007). Orthostatische Hypotonie tritt bei bis zu 50% der IPS-Patienten auf und erhöht das Sturzrisiko, weitere typische vegetative Symptome sind Speichelfluss, Obstipation, Blasenentleerungsstörungen, erektile Dysfunktion, Thermoregulationsstörungen und Hypersalivation (Cersosimo and Benarroch, 2012).

Bis zu 70% der IPS-Patienten leiden unter Schlafstörungen in Form von Ein- und Durchschlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Restless-Legs-Syndrom und REM-Schlaf-Verhaltensstörung, welche die Lebensqualität der Betroffenen immens beeinflussen können (Schrempf, et al., 2014).

Riechstörungen in Form von Hyp- oder Anosmie zeigen sich bei bis zu 90% der IPS-Patienten. Sie beginnen oft mehrere Jahre vor Manifestation der motorischen Symptomatik und gelten als wichtiges, wenngleich unspezifisches Frühwarnsymptom (Doty, 2012).

Weitere mögliche Symptome, welche die Diagnosestellung verkomplizieren können, sind Schmerzen der Hals- und Lendenwirbelsäule, Sensibilitätsstörungen aufgrund von Ödemen und selten optalmologische Störungen.

Die *Diagnostik* des IPS erfolgt in mehreren Schritten: Zunächst muss das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms in Form von Bradykinese und einem weiteren Kardinalsymptom festgestellt werden. Anschließend wird das Vorliegen eines familiären oder sekundären Parkinson-Syndroms ausgeschlossen und Warnsymptome geprüft, welche auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hinweisen können. Letzteres sind z. B. frühzeitige schwere Störungen des autonomen Nervensystems, frühe posturale Instabilität, Demenz oder Halluzinationen. Im dritten Schritt werden Merkmale geprüft, welche die Diagnose eines IPS stärken. Dies sind unilateraler Beginn und kontinuierliches Fortschreiten und Levodopa-Response der Symptome, Levodopa-induzierte Dyskinesien und das Fehlen cerebellärer, okulomotorischer und pyramidalen Symptome (Reichmann, 2010). Als ergänzende diagnostische Maßnahmen können bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen, ebenso neuropsychologische, olfaktorische und autonome Testungen, Polysomnografie, Frequenzanalysen des Tremors und Laboruntersuchungen. Sonografie der Substantia Nigra, Dopamin-Transporter-SPECT und Fluoro-Dopa-PET gelten als hoch sensitive Verfahren, um eine IPS-Diagnose abzusichern. Mindestens halbjährlich oder bei Therapieproblemen sollte eine Verlaufuntersuchung erfolgen.

Trotz gut definierter diagnostischer Kriterien und komplexer Diagnoseverfahren kann eine gesicherte Diagnose erst post mortem gestellt werden (Sandmann-Keil and Braak, 2005).

1.1.2 Epidemiologie und Verlauf des IPS

Das IPS ist nach Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit einer in populationsbasierten Studien geschätzten Punktprävalenz von 0,32%. Mit steigendem Alter nehmen die Prävalenzraten zu, nur ca. 4% der Betroffenen erkranken

vor den 45. Lebensjahr (Van Den Eeden, 2003). So ist für 40- bis 49-Jährige von einer Prävalenz von 0,04% auszugehen, bei 60- bis 69-Jährigen ist sie bereits mit 0,43% verzehnfacht und bei über 80-Jährigen liegt sie bei 1,90% (Pringsheim, et al., 2014). Aufgrund der soziodemografischen Entwicklung ist mit steigender Anzahl von IPS-Patienten zu rechnen. Die Prävalenzraten sind für Männer im Mittel etwas höher als für Frauen (Pringsheim, et al., 2014) und der Beginn der Erkrankung etwas früher, was auf neuroprotektive Effekte des Östrogens zurückgeführt wird (de Lau, et al., 2004; Lubomski, et al., 2014). Weitere Risikofaktoren für IPS sind eine positive Familienanamnese und die Hyperechogenizität der Substantia Nigra (Berg, et al., 2011; Lerche, et al., 2014), diskutiert werden darüber hinaus die Belastung mit Umweltgiften, genetische Faktoren und ein protektiver Effekt des Rauchens (Dexter and Jenner, 2013).

Heute wird angenommen, dass die IPS-spezifische Pathologie im Nervensystem bereits Jahre vor Auftreten der ersten motorischen Symptome beginnt. Als darauf zurückführbare Prodromalsymptome gelten Hyposmie, Obstipation, Depression und Schlafstörungen, die fünf bis 20 Jahre vor den ersten motorischen Symptomen auftreten können (Goldman and Postuma, 2014; Lang, 2011; Pont-Sunyer, et al., 2015). Der prädiktive Wert dieser eher unspezifischen Beschwerden ist aber gering.

Erste spezifische, motorische Zeichen von IPS sind vermindertes Mitschwingen eines Armes beim Gehen, unilateraler Ruhetremor oder Rigor, milde Bewegungsverlangsamung und leise, monotone Sprache sowie Reduktion von Mimik und Gestik. Zur Beschreibung der Krankheitsprogression wird die fünfstufige Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (H&Y; Hoehn and Yahr, 1967) oder die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; Fahn, 1987) verwendet. Es ist eine sehr hohe Variabilität des Verlaufs hinsichtlich Progression der Symptome, Therapieresponse und -komplikationen wie Wirkfluktuationen und Dyskinesien beobachtbar. Seit Einführung der Levodopa-Therapie hat jede H&Y-Phase ein mit durchschnittlich 4-6 Jahren um 3-5 Jahre deutlich längere Dauer. Die Schwere der motorischen Symptome nimmt durchschnittlich um 15% oder 3 Punkte in der Motorik-Subskala der UPDRS pro Jahr zu. Als Risikofaktoren für eine schnellere Krankheitsprogression gelten kognitive Defizite, höheres Erkrankungsalter, stärkere posturale Instabilität und Gangstörungen und männliches Geschlecht (Post, et al., 2007; Post, et al., 2011). Diese Faktoren sind auch mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (de Lau, et al., 2014; Forsaa, et al., 2010). Geringeres Erkrankungsalter und Tremordominanz sind hingegen mit langsamerer IPS-Progression und weniger neuropsychiatrischen Symptomen assoziiert. Für jung erkrankte Patienten birgt die IPS-Erkrankung jedoch mehr negative soziale Auswirkun-

gen und größeres Stigma (Ma, et al., 2015; Marras and Lang, 2013; Reijnders, et al., 2009; Thenganatt and Jankovic, 2014; van Rooden, et al., 2010).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie des IPS

Die Ätiologie des IPS ist multifaktoriell und komplex. Genetische Faktoren, Umwelteinflüsse, epigenetische Prozesse und das biochemische Milieu der Neurone werden als Auslöser diskutiert (Dexter and Jenner, 2013; Halliday, et al., 2011; Olanow, 2007). Inwiefern mit familiärem PS in Verbindung gebrachte Gene mit sporadischem IPS assoziiert sind ist weiterhin Studiengegenstand (Gasser, et al., 2011).

Bereits 1919 wurde der Untergang neuromelaninbeladener dopaminergener Neurone in der *Substantia Nigra Pars Compacta* bei IPS beschrieben. Dessen genaue Ursachen und Mechanismen sind bis heute ungeklärt. Die Substantia Nigra ist Teil der Basalganglien, welche als Bestandteil mehrerer paralleler kortiko-basal-thalamo-kortikaler Schleifen motorische, kognitive und emotionale Funktionen beeinflussen (Alexander, et al., 1986). Der dopaminerge Zelltod in der Substantia Nigra wird für die motorischen Symptome des IPS verantwortlich gemacht, sein Ausmaß ist in neuropathologischen und bildgebenden Studien mit dessen Schwere korreliert (Dexter and Jenner, 2013; Halliday, et al., 2011). Bei verschiedenen IPS-Subtypen finden sich leicht verschiedene Muster des Zelluntergangs (Bergman and Deuschl, 2002; Marras and Lang, 2013; Prodoehl, et al., 2013; Rajput, et al., 2009). Zudem kommt es bei IPS zu Zellverlust im ventralen Tegmentum, dieses ist Ursprung des mesokortiko-limbischen Belohnungssystems und projiziert in limbisch-assoziierte kortikale und subkortikale Areale (Burn, 2002; Klein, et al., 2004).

Neben dem Untergang dopaminergener Neurone wurden zytoplasmatische Einschlusskörper, welche hauptsächlich aus anormalen Aggregaten des Proteins α -Synuclein bestehen als neuropathologisches Substrat des Krankheitsprozesses beschrieben. Die sogenannten *Lewy-Körper und -Neuriten* beeinträchtigen die Funktionsfähigkeit der Zellen und führen schließlich zu deren Absterben. Braak und Kollegen (Braak and Del Tredici, 2008; Braak, et al., 2004; Braak, et al., 2005) haben auf Basis neuroanatomischer und histologischer Untersuchungen eine kontinuierliche Ausbreitung dieser Pathologie in fünf Stufen beschrieben, beginnend vom dorsalen motorischen Nucleus des Vagusnerves über unteren Hirnstamm (Raphekerne und Teile der Retikularformation), Coeruleus-Subcoeruleus-Komplex, basale Teile des Mittel- und Frontalhirns (Substantia Nigra, Amygdala, Raphekernen und cholinergen Kernen des Tegmentums und Vorderhirns) und limbisches System bis zum Neokortex. Die Ausbreitung der Lewy-Pathologie betrifft Projektionsneuronen mit un- oder nur leicht myelinisierten, überpro-

portional langen und dünnen Axonen und geschieht mutmaßlich durch Zell-zu-Zellkontakt (Dunning, et al., 2012). Eine ausführliche Übersicht zum Zusammenhang der IPS-Symptome mit neuropathologischen Prozessen findet sich bei Hawkes et al. (Hawkes, et al., 2010). Der Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Lewy-Pathologie und der klinischen Schwere des IPS ist eher gering, die Hauptsymptome des IPS scheinen eher auf dopaminergen Zelltod zurückführbar. Des Weiteren werden auch bei Gesunden und bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen Lewy-Körperchen gefunden, was deren Spezifität in Frage stellt (Halliday, et al., 2011).

Durch die weitreichende Verteilung der Lewy-Pathologie und die enge Interaktion des Dopamins mit anderen Neurotransmittern werden auch *andere Neurotransmitter-Systeme* direkt durch die Erkrankung verändert (Remy, et al., 2005). Hierdurch wird insbesondere das Auftreten nicht-motorischer Symptome des IPS erklärt. So wurden unter anderem cholinerge Defizite mit kognitiven Beeinträchtigungen, Schlafstörungen und autonomen Dysfunktionen, serotonerge Defizite mit Angst und Schmerz und reduzierte noradrenerge Aktivität mit schnellerer IPS-Progression und Dyskinesien in Verbindung gebracht. Durch die dopaminergen Defizite entsteht des Weiteren eine relative Überaktivität von Glutamat und GABA, was mit einer Verstärkung der IPS-Symptome, kognitiven Beeinträchtigungen, Schmerz, Schlafstörungen und Depression in Verbindung gebracht wurde (Barone, 2010; Lim, et al., 2009).

Es ist davon auszugehen, dass die ersten von der IPS-Pathologie betroffenen Zellen non-dopaminerg sind und es gilt als sicher, dass es im Verlauf zu pathologischen Veränderungen in weit verteilten Arealen des peripheren und zentralen Nervensystems und multiplen Neurotransmittersystemen kommt (Lim, et al., 2009).

1.1.4 Therapie des IPS

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine Heilung bzw. eine ursächliche Therapie des IPS nicht möglich (Dexter and Jenner, 2013), die Ziele der Therapie sind Symptomreduktion und Verlangsamung der Krankheitsprogression mit Erhalt der Selbstständigkeit und Lebensqualität sowie Minimierung der Therapiekomplicationen (DGN, 2012). Ein unmittelbarer Behandlungsbeginn nach Diagnosestellung beeinflusst den Krankheitsverlauf positiv. Es stehen verschiedene überwiegend somatische Therapieverfahren zur Verfügung, welche im Folgenden mit Bezug auf die aktuellen Leitlinien der DGN kurz vorgestellt werden sollen.

Seit der Einführung des Levodopa in die *medikamentöse Therapie* des IPS 1961 (Birkmayer and Hornykiewicz, 1961) konnten erhebliche Fortschritte bezüglich Symptomreduktion und Verlangsamung der Progression erzielt werden. Levodopa wird als

metabolische Vorstufe nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke in Dopamin umgewandelt und hilft so, den Dopaminmangel zu beheben. Es ist nach wie vor das wirksamste Medikament gegen die motorischen Symptome, insbesondere Rigor und Akinese (Ferreira, et al., 2013). Die Speicherfähigkeit der Neurone für Dopamin nimmt mit den Jahren jedoch ab, was zum Nachlassen der Wirkung und Wirkschwankungen führt. Häufige Nebenwirkungen von Levodopa sind orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Probleme, Tagesmüdigkeit und Halluzinationen. Zugeseetzte Decarboxylase-Hemmer können periphere Nebenwirkungen senken und die zentrale Verfügbarkeit des Dopamins erhöhen.

In Deutschland stehen zurzeit zehn Dopaminagonisten zur Verfügung, von denen aufgrund geringerer Risiken üblicherweise die fünf non-Ergot-Dopaminagonisten eingesetzt werden: Piribedil, Pramipexol, Rotigotin, Ropinirol und Apomorphin. Dopaminagonisten werden häufig bei Patienten unter 60 Jahren als initiale Monotherapie eingesetzt, um den Einsatz von Levodopa und hinauszuzögern. Ferner können Sie in einer späteren Kombinationstherapie Wirkfuktuationen mindern. Dopaminagonisten haben jedoch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen als Levodopa, insbesondere für psychotische und impulsiv-zwanghafte Symptome, Tagesmüdigkeit, orthostatische und gastrointestinale Störungen.

Monoaminoxidase-B (MAO-B)-Hemmer (Rasagilin und Selegilin) hemmen den enzymatischen Abbau von Dopamin und können sowohl bei milder Symptomatik anfänglich als Mono-, als auch in Kombinationstherapie eingesetzt werden. Rasagilin ist im Wirkungs-Nebenwirkungs-Profil überlegen, eine krankheitsmodifizierende Wirkung wird diskutiert (Olanow, et al., 2009).

Weitere in der IPS-Therapie eingesetzte Medikamentengruppen sind Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer, NMDA-Antagonisten und Anticholenergika. Je nach Ausprägung ist möglicherweise zusätzlich die medikamentöse Kontrolle nicht-motorischer Symptome erforderlich.

„Die *tiefe Hirnstimulation* (THS) hat die funktionelle neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen revolutioniert“ (DGN, 2012) und ältere, läsionelle Verfahren abgelöst. Bei der THS werden Elektroden ins Gehirn implantiert, mit einem unterm Schlüsselbein platzierten Stimulator kann individuell und reversibel am Zielort, üblicherweise dem Nucleus subthalamicus oder dem Globus pallidus internus, stimuliert werden, was zur Normalisierung der Aktivität in den kortiko-basal-thalamischen Schleifen führt. Die THS ist heute eine Therapiemethode des fortgeschrittenen IPS, der Einsatz bei jüngeren, leichter betroffenen Patienten wird diskutiert (Deuschl, et al., 2013; Mestre, et al., 2014). Durch die THS können Bradykinese, Rigor und Tremor um 50-

70% gebessert werden, Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien reduziert, die Lebensqualität sowie die Überlebensdauer erhöht werden (Deuschl, et al., 2006; Williams, et al., 2010). Schwere Komplikationen durch die Operation treten selten auf (DGN, 2012). Nicht-motorische Symptome können ebenfalls durch THS reduziert werden, teils geschieht dies durch die motorischen Besserungen und Medikamentenreduktion, teils eigenständig (Chopra, et al., 2014; Cury, et al., 2014; Fasano, et al., 2012). Die THS kann jedoch exekutive Dysfunktionen verstärken und zu psychiatrischen Nebenwirkungen führen, entsprechende präoperative Auffälligkeiten gelten als Risikofaktor (Eisenstein, et al., 2014; Kim, et al., 2014).

Weitere Therapieverfahren, welche bei IPS zum Einsatz kommen können, sind diätische Maßnahmen, Krankengymnastik, Logopädie und Ergotherapie (DGN, 2012). Einige Autoren (Brown and Jahanshahi, 1995; Emmans and Fuchs, 1997; Trenkwalder and Wittchen, 1999) empfehlen darüber hinaus, dass IPS-Patienten grundsätzlich psychologische Hilfe in Anspruch nehmen sollten, um den Schock der Diagnosestellung zu überwinden, zu einer aktiven Krankheitsbewältigung beizutragen und negativen Wechselwirkungen aus Stress, Versagensangst, Symptomaggravation und sozialem Rückzug sowie Überforderung der Angehörigen entgegenzuwirken. Neben der Option der Inanspruchnahme einer Psychotherapie (PT) bei seelischen Problemen mit Krankheitswert existieren spezielle psychologische Programme zur Krankheitsbewältigung. Diese werden, ebenso wie spezifische psychologische Interventionen zur Reduktion depressiver Symptome beim IPS in Kapitel 1.2.4.2 vorgestellt.

Ferner können alltagspraktische Hilfen, gute Therapiecompliance und aktive Selbsthilfestrategien Selbstständigkeit und Lebensqualität der Patienten erhalten helfen.

1.2 Depressive Syndrome beim IPS

Depressive Syndrome beim IPS (IPS-D) umfassen milde depressive Symptome bis hin zu schweren chronischen depressiven Störungen und gehören zu den häufigsten Begleitsymptomen des IPS. Sie haben stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität und das Funktionsniveau der Patienten, als die motorische Symptomatik (Muslimovic, et al., 2008; Schrag, et al., 2000). Zudem koinzidieren sie häufig mit anderen Komplikationen der Erkrankung, erhöhen das Risiko für Pflegebedürftigkeit (Riedel, et al., 2011) und die Belastung pflegender Angehöriger (Aarsland, et al., 1999; Santos-Garcia and de la Fuente-Fernandez, 2015). Depressive Syndrome treten bei IPS häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Bezüglich ihrer Ätiologie sind viele Fragen offen, neuropathologische und psychosoziale Aspekte spielen vermutlich in einer komplexen Vulnerabilitäts-Stress-Dynamik zusammen (Leentjens, 2004). Trotz weitreichender Auswirkungen ist von einer Untererkennung und Unterversorgung der IPS-D auszugehen (Shulman, et al., 2002), ebenso besteht insbesondere für psychosoziale Interventionen ein Mangel an elaborierten Studien.

1.2.1 Klassifikation und Diagnostik der Depression beim IPS

Entsprechend der fünften Version des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association (DSM; Falkai and Wittchen, 2014)) umfassen die *Depressiven Störungen* folgende Diagnosen:

1. Disruptive Affektregulationsstörung (Reizbarkeit und Wutausbrüche, bis 12. Lj.)
2. Major Depression (MD)
3. Persistierende Depressive Störung (Dysthymie und chronische MD > 2 Jahre)
4. Prämenstruelle Dysphorische Störung (MD im Zh. mit dem weiblichen Zyklus)
5. Substanz-/Medikamenteninduzierte Depressive Störung
6. Depressive Störungen aufgrund eines Medizinischen Krankheitsfaktors
7. Andere Näher Bezeichnete Depressive Störung
8. Nicht Näher Bezeichnete Depressive Störung

Die MD als Prototyp affektiver Störungen wird durch die folgende Kriterien charakterisiert: Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben, mindestens zwei Wochen andauernden Episode, davon mindestens eines der ersten beiden:

- Depressive Verstimmung für die meiste Zeit des Tages an fast allen Tagen
- Deutlich vermindertes Interesse oder Freude
- deutlicher Gewichtsverlust o. -zunahme, verminderter o. gesteigerter Appetit
- Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf
- psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung,
- Müdigkeit oder Energieverlust
- Gefühl von Wertlosigkeit, Schuldgefühle

- verminderte Fähigkeit zu denken, sich zu konzentrieren oder zu entscheiden
- wiederkehrende Gedanken an den Tod bis hin zur Suizidalität

Ferner verursachen die Symptome klinisch bedeutsames Leiden oder Beeinträchtigungen und sind nicht Folge einer Substanz (→ 5.) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (→ 6.). Weitere Kriterien sind der Ausschluss einer anderen psychischen Störung und die Abgrenzung von Trauer- und akuten Belastungsreaktionen.

Depressive Störungen aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors werden diagnostiziert, wenn „Hinweise aus der Vorgeschichte, körperliche Untersuchungen oder Laboruntersuchungen (...) zeigen, dass das Störungsbild eine direkte pathophysiologische Folge eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors ist“, z.B. einer Schilddrüsenunterfunktion.

Die Kategorie Andere Näher Bezeichnete Depressive Störung gilt für depressive Erscheinungsbilder, die Leiden oder Beeinträchtigung verursachen, aber die MD-Kriterien nicht vollständig erfüllen. Beispielsweise können hier die konzeptuell umstrittene „rezidivierende kurze depressive Störungen“ mit MD-Symptomen und wiederkehrenden Episoden von nur 2-13 Tagen Dauer kodiert werden. Ebenfalls in diese Kategorie fallen depressive Episoden mit mindestens zweiwöchiger Dauer, aber unzureichenden Symptomen. Dies umfasst auch die Minor Depression mit depressiver Verstimmung oder Interessenverlust und ein bis drei weiteren Symptomen.

Wenngleich die an quantitativen Kriterien ausgerichtete klassifikatorische Diagnostik Vorteile für Forschung und Praxis hat, so stellt die Festlegung einer Schwelle, ab welcher die Symptome Krankheitswert haben immer eine vorläufige Konsensentscheidung dar. Judd und Kollegen (1998) plädieren über die o.g. hinaus für eine weitere diagnostische Kategorie der „subsyndromalen Depression“ mit Leiden und Beeinträchtigung in Folge von zwei, im Gegensatz zur Minor Depression beliebigen Symptomen.

Die Diagnose der IPS-D birgt einige *Schwierigkeiten*: Depressive und IPS-Symptome überlappen; Energiemangel, psychomotorische Verlangsamung, Konzentrations- und Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktionen und Gewichtsverlust können bei beiden Erkrankungen auftreten (Weintraub, 2003). Zudem können Hypomimie, monotone und leise Stimme, verlangsamte Bewegungen, Ermüdbarkeit und vorübergebeugte Haltung fälschlicherweise den Eindruck erwecken, ein IPS-Patient sei depressiv (Lieberman, 2006). Koerts und Kollegen (2008) ermittelten, dass auch bei nicht depressiven IPS-Patienten innere Anspannung, Konzentrations- und Schlafprobleme häufig seien, was zu falsch-positiven Diagnosen führen könne. Dem widersprachen andere Untersuchungen, in welchen nur bei sehr wenigen nicht-depressiven IPS-Patienten klinisch

relevante Störungen dieser Art festgestellt wurde (Nation, et al., 2009; Starkstein, et al., 2011). Weitere häufig mit IPS-D koinzidierende neuropsychiatrische Symptome wie Ängstlichkeit, kognitive Dysfunktionen und Apathie verkomplizieren die Diagnostik weiterhin (Starkstein, et al., 2011; Weintraub, 2003). Die *DSM-Kriterien* für depressive Störungen wurden nie für IPS validiert und es herrscht Uneinigkeit bezüglich deren Eignung. Die IPS-D entspricht nicht der Definition einer Depressiven Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors, da nicht abschließend klärbar ist, inwiefern IPS-D durch die IPS-Pathologie oder andere Faktoren hervorgerufen wird (Leentjens, 2004). Die ätiologische Klassifikation von einzelnen depressiven Symptomen als IPS-induziert oder -unabhängig wird aufgrund des Risikos massiver Untererkennung der IPS-D nicht empfohlen. Stattdessen schlägt ein Expertengremium der Movement Disorder Society eine inklusive Berücksichtigung aller Symptome vor, um die Sensitivität der Diagnostik zu erhöhen (Marsh, et al., 2006). Starkstein argumentiert auf Basis von zwei Untersuchungen (Starkstein, et al., 2011; Starkstein, et al., 2008), bei inklusivem Umgang mit den Symptomen seien die DSM-Kriterien ohne Anpassungen auch für die Diagnostik der IPS-D geeignet. So fand sich in einer Subgruppe schwer depressiver IPS-Patienten eine Wahrscheinlichkeit von über 60% für das Auftreten aller neun MD-Kriterien. In der Gruppe der mäßig depressiven Patienten waren alle Symptome außer Appetitveränderungen, exzessiven Schuldgedanken und Suizidalität mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 40% vorhanden (Starkstein, et al., 2011). Diese Gruppe erfüllte jedoch nur teilweise die MD-Kriterien des DSM. Auch in anderen Untersuchungen wurden Patientengruppen beschrieben, die die Diagnosekriterien nicht vollständig erfüllen, aber dennoch Leiden verursachende, die Lebensqualität mindernde depressive Symptome im Sinne einer subsyndromalen Depression aufwiesen (Ehrt, et al., 2007; Nation, et al., 2009; Reiff, et al., 2011; Starkstein, et al., 2008). Die subsyndromale Depression kann zudem in schwerere Formen übergehen, weshalb auch das Expertengremium deren wissenschaftliche sowie klinische Berücksichtigung empfiehlt (Marsh, et al., 2006).

Ebenso wie bei primären depressiven Störungen sollte zur *Diagnostik* der IPS-D ein validiertes Verfahren eingesetzt werden, welches sich an den DSM-Kriterien orientiert, z. B. das Strukturierte Klinische Interview für DSM IV (SKID; Wittchen, et al., 1997)). Andere Fremd- und Selbstratingskalen sind streng genommen nicht für die Diagnosestellung geeignet, sondern nur als Screeninginstrument sowie zur Beschreibung von Schwere und Verlauf. Häufig kommen in der Praxis aus pragmatischen Gründen auch teilstandardisierte Fremdbeurteilungsverfahren wie die Hamilton Rating Scale for De-

pression (HAMD; Hamilton, 1960) und die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery and Åsberg, 1979) zum Einsatz. HAMD und MADRS weisen hohe Übereinstimmungen mit den DSM-Kriterien auf (Leentjens, et al., 2000) und werden häufig mit angepasstem Cut-Off in Studien zur IPS-D verwendet. Die MADRS enthält weniger somatische Items als viele andere Depressions-Skalen, wurde von den Autoren als veränderungssensitives Instrument konzeptualisiert und für IPS validiert (Leentjens, et al., 2000; Marsh, 2013; Reijnders, et al., 2010). Sie ist auch für ältere Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen geeignet (Gabryelewicz, et al., 2004). Verglichen mit der Diagnose einer depressiven Störung mittels SKID sind die MADRS-Items „Beobachtete Depressivität“, „Anhedonie“ und „Berichtete Depressivität“ die besten Indikatoren für eine IPS-D, die somatischen Items haben vergleichsweise geringen diskriminanten Wert (Leentjens, et al., 2003a). Im Gegensatz zur klassifikatorischen Diagnostik erlauben Ratingskalen auch den Einbezug der subsyndromalen Depression sowie eine differenziertere Beschreibung des Symptomverlaufes. Zum Screening und zur Verlaufskontrolle stehen des Weiteren zahlreiche Fragebögen zur Verfügung. Für die IPS-D ist die Geriatric Depression Rating Scale (GDS; Sheikh and Yesavage, 1986)) aufgrund ihrer geringen Anzahl somatischer Items und ihrer Kürze am besten geeignet (Ertan, 2005; Marsh, 2013; Schrag, et al., 2007), sie ist jedoch nicht an den diagnostischen Kriterien orientiert. Weintraub und Kollegen (2006) ermittelten verglichen mit der Diagnose einer depressiven Störung nach SKID eine hohe diskriminante Validität der GDS-15 mit 88% Sensitivität und 85% Spezifität bei einem Cut-Off von 4/5. In der vorliegenden Arbeit wurden die MADRS als Fremd- sowie die GDS als Selbstratingskala eingesetzt, um depressive Symptome zu erfassen. Diese Verfahren werden unter 3.4 beschrieben.

Ein einheitliches, spezifisches *Profil* depressiver Symptome bei IPS konnte bisher nicht identifiziert werden. Es können alle Symptome depressiver Störungen auch bei IPS-D auftreten (Leentjens, 2004; Starkstein, et al., 2011). Cummings resümierte gleichwohl bereits 1992, Dysphorie, Pessimismus, Reizbarkeit, und Traurigkeit seien am typischsten, Schuld- und Versagensgefühle sowie der Vollzug des Suizids dagegen vergleichsweise selten. IPS-D sei durch striatale und frontale Dysfunktionen gekennzeichnet, was ihr ein vergleichsweise apathisches und oft von kognitiven Defiziten begleitetes Profil verleihe (Cummings, 1992). Dies wurde in jüngeren Studien grundsätzlich bestätigt (Riedel, et al., 2010a; Rohde, 2010; Starkstein, et al., 2011), Erschöpfung, Konzentrationsstörungen und Anhedonie wurden in diesen am häufigsten beklagt, Appetitstörungen, exzessive Schuldgedanken und Suizidgedanken am

seltensten. Riedel et al. (2010a) stellten des Weiteren fest, dass sich das Symptomprofil nicht relevant zwischen kognitiv unbeeinträchtigten und beeinträchtigten Patienten sowie zwischen den Schweregrad-Gruppen nach H&Y unterschied und schlussfolgerten, dass die Depressionsdiagnostik mittels der verwendeten MADRS kaum von Kognition und Motorik beeinflusst werde. In scheinbarem Widerspruch zum eher apathischen Profil wird Ängstlichkeit als häufiges Symptom der IPS-D benannt (Marsh, et al., 2006; Starkstein, et al., 2008). In einer datenbasierten Analyse von 523 IPS-Patienten ermittelten Brown et al. (Brown, et al., 2011) neben psychisch unauffälligen und rein ängstlichen Patienten zwei distinkte Gruppen depressiver IPS-Patienten: eine mit Symptomen von Apathie und Erschöpfung, kognitiven Defiziten und ohne negative selbstbezogenen Kognitionen und Angst, sowie eine Gruppe mit Angstsymptomatik in Form von erhöhter Anspannung, Panikattacken, Sorgen und Grübeln. Entsprechend vergleichender Untersuchungen mit primär depressive Erkrankten leiden IPS-D-Patienten im Mittel weniger unter Traurigkeit, Schuldgefühlen, Antriebsverlust und Anhedonie und weisen seltener wahnhaft Symptome, aber mehr Konzentrationsprobleme bei gleichen MMSE- und MADRS-Summen-Werten auf (Ehrt, et al., 2006; Merschdorf, et al., 2003). Auch bei Patienten mit rheumatischer Arthritis fanden sich, ebenso wie bei IPS weniger Schuld- und Schamgefühle und weniger negative selbstbezogene Kognitionen - eventuell ist dies typisch für Depression bei somatischen Erkrankungen (Brown and MacCarthy, 1990; Gotham, et al., 1986). Verglichen mit Alzheimer-Patienten berichteten IPS-Patienten in einer Studie von Weintraub, Xie, Karlawish und Siderowf (2007) in der GDS häufiger Ängstlichkeit, Hilflosigkeit, Energielosigkeit und die Tendenz, lieber zu Hause zu bleiben, dagegen haben sie seltener Gedächtnisprobleme und sind zufriedener mit dem Leben.

1.2.2 Epidemiologie und Verlauf der Depression beim IPS

In einem elaborierten Review qualitativ hochwertiger Studien von Reijnders und Kollegen (2008) wurde für die MD beim IPS eine mittlere *Prävalenzrate* von 17%, für die Minor Depression 22% und für Dysthymie 13% ermittelt. Klinisch relevante depressive Symptome lagen bei insgesamt 35% der untersuchten Patienten vor. Schwere und milde Störungen waren demnach etwa gleich häufig. In populationsbasierten Studien fanden sich die niedrigsten Prävalenzangaben, in solchen mit stationär behandelten Patienten die höchsten. Bei ambulant behandelten Patienten wurde im Mittel bei 24% eine MD festgestellt, bei insgesamt 40% klinisch relevante Symptome. In der deutschen GEPAD-Studie (Riedel, et al., 2010b) konnte an einer großen Stichprobe zufällig ausgewählter Patienten die Einschätzung von Reijnders und Kollegen (2008) zur Prä-

valenz in der ambulanten Versorgung gestützt werden: 25% litten unter einer MD. Damit ist die Prävalenz deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung mit ca. 7% für die MD und 6% für Minor und subsyndromale Depression (Falkai and Wittchen, 2014; Pietrzak, et al., 2013) und auch höher, als bei anderen chronischen Erkrankungen: So ergab die Analyse von über 200.000 Patienten, dass IPS im Vergleich mit der ähnlich stark beeinträchtigenden Osteoarthritis und Diabetes Mellitus mit bis zu siebenfach erhöhtem Risiko verbunden ist (Nilsson, et al., 2002). In die gleiche Richtung weisen auch die Ergebnisse von Ehmann et al. (1990b), Gotham et al. (1986) fanden keine Unterschiede zu Arthritis-Patienten. Inwiefern Erkrankungen tatsächlich vergleichbar sind ist fraglich. Bei den untersuchten Vergleichsgruppen treten keine vegetativen, neuropsychiatrischen oder sichtbaren - und damit sozial wirksamen - Symptome auf. Umgekehrt konnten auch Case-Control-Studien und retrospektive Kohortenstudien mit zum Teil sehr großen Stichproben zeigen, dass Personen mit depressiven Störungen ein etwa doppelt so hohes Risiko für eine spätere IPS-Erkrankung haben, wie Gesunde oder Personen mit anderen chronischen Erkrankungen (Brandt-Christensen, et al., 2007; Ishihara and Brayne, 2006; Leentjens, et al., 2003b; Nilsson, et al., 2001). Dies scheint insbesondere dann zu gelten, wenn die depressive Störung maximal fünf Jahre vor dem Beginn von IPS diagnostiziert wird (Jacob, et al., 2010; Shiba, et al., 2000). Es bieten sich verschiedene Interpretationen für die gefundenen Assoziationen an: eine Subgruppe depressiver Störungen kann durch IPS-spezifische degenerative Veränderungen verursachtes Prodromalsymptom von IPS sein. Oder es gibt überlappende neuropathologische Faktoren, in diesem Fall würde man einen kurzen zeitlichen Abstand zwischen dem Beginn der beiden Erkrankungen annehmen. Möglicherweise haben auch depressive Störungen oder Antidepressiva einen neurotoxischen Effekt und begünstigen das Auftreten eines IPS.

Es ist davon auszugehen, dass IPS-D ebenso wie primäre depressive Störungen in der Routineversorgung *unterdiagnostiziert* ist: nur ca. 2% der Betroffenen berichten ihre Beschwerden in Eigeninitiative dem Behandler (Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, 2002) und diese erkennen IPS-D selbst nur in etwa der Hälfte der Fälle (Hu, et al., 2011; Shulman, et al., 2002). Wohl auch, weil sie als „normale“ Reaktion auf eine chronisch-progressive Erkrankung wahrgenommen werden, fließen depressive Symptome nicht relevant in die Beurteilung der Krankheitslast eines Patienten, und damit auch in Therapieentscheidungen, ein (Riedel, et al., 2014). Durch den Einsatz spezieller diagnostischer Verfahren werden klinisch relevante depressive Symptome deutlich häufiger erkannt und die Übereinstimmung zwischen Patienten-

und Klinikerrating ist höher, als bei rein klinischer Beurteilung (Cimino, et al., 2011; Reijnders, et al., 2008).

Die Forschung zu *Risikofaktoren bzw. Korrelaten* der IPS-D liefert zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. In den üblicherweise querschnittlichen Studien werden zu meist allgemeine Risikofaktoren depressiver Störungen sowie hoch interkorrelierte IPS-Parameter nicht statistisch kontrolliert. Mittels hierarchischer Regressionsanalyse konnten Leentjens und Kollegen (2002) den Einfluss der allgemeinen Risikofaktoren persönlicher und familiärer Vorbelastung mit depressiven Störungen (ebenso Farabaugh, et al., 2011) und weiterer somatischer Erkrankungen bestätigen. Diese hatten einen stärkeren Einfluss als IPS-spezifische Faktoren, von denen in dieser Untersuchung nur rechtsseitiger IPS-Beginn einen inkrementellen Wert hatte. Weibliches Geschlecht als Risikofaktor primärer depressiver Störungen hatte keinen Einfluss auf das IPS-D-Risiko (Leentjens, et al., 2002). Dies stimmt mit einigen anderen Studien überein (Tandberg, et al., 1996; van der Hoek, et al., 2011), mit einer anderen mit mehr als 200.000 Beteiligten nicht (Nilsson, et al., 2002). In der GEPAD-Studie (Riedel, et al., 2010a) nivellierte sich der bei kognitiv unbeeinträchtigten deutliche ausgeprägte Einfluss des Geschlechts bei komorbider Demenz. Althaus und Kollegen (2008) berichteten bei Männern häufiger leichte depressive Symptome, bei Frauen dagegen häufiger mäßig bis schwer ausgeprägte. Höheres Alter war bei Leentjens et al. (2002) Risikofaktor für IPS-D, in anderen Untersuchungen nicht (Althaus, et al., 2008; Riedel, et al., 2010a). Das Alter ist hoch mit Erkrankungsschwere und -dauer sowie kognitiven Defiziten korreliert, vermutlich wirkt es nicht selbst als Risikofaktor, sondern indirekt. Eine höhere Schwere motorischer Einschränkungen sowie schnelleres Voranschreiten des IPS sind mit IPS-D assoziiert (Althaus, et al., 2008; Cummings, 1992; Dissanayaka, et al., 2011; Giladi, et al., 2000; Lewis, et al., 2005; Post, et al., 2007; Reijnders, et al., 2009; Riedel, et al., 2010a; Starkstein, et al., 2008). Bezüglich einzelner IPS-Symptome sind insbesondere Axialstörungen und Bradykinese mit depressiven Symptomen korreliert, Tremor und Rigor hingegen nicht (Burn, et al., 2012; Riedel, et al., 2010b; Starkstein, et al., 1992; Starkstein, et al., 2008; Starkstein, et al., 1998). Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen höherer IPS-Schwere und depressiven sind stärkere neuropathologischen Veränderungen, welche die Depression mitbedingen. Papapetropoulos et al. (2006) weisen jedoch auf andere mögliche Erklärungen hin: die geringere Motivation, Hypomimie, sprachliche Hemmungen, Schlafprobleme und geringere Therapiecompliance depressiver Patienten können schlechtere UPDRS-Werte bedingen. Insbesondere Bradykinese und Gangverände-

rungen treten als IPS-artige Symptome auch bei primären depressiven Störungen auf (Rogers, et al., 2000; Wendorff, et al., 2002). Die Dauer des IPS ist bei statistischer Kontrolle der Schwere und kognitiver Beeinträchtigungen nicht linear mit dem IPS-D-Risiko assoziiert (Riedel, et al., 2010a; van der Hoek, et al., 2011). Es finden sich Hinweise, dass depressive Syndrome im Verlauf des IPS zweigipflig auftreten: zu Beginn, möglicherweise als Reaktion auf die Diagnose, und im fortgeschrittenen Stadium, möglicherweise aufgrund fortschreitender neuropathologischer Veränderungen und Einschränkungen (Brown and Jahanshahi, 1995; Schrag, 2006; Starkstein, et al., 1992). In einem elaborierten Review kommen Aarsland et al. (2011) zu dem Schluss, dass bereits bei Diagnosestellung 10-15% der Patienten an klinisch relevanten depressiven Symptomen leiden. Weiterhin gilt geringeres IPS-Erkrankungsalter als Risikofaktor für IPS-D (Cole, et al., 1996; Cummings, 1992; Gupta and Bhatia, 2000; Maera, et al., 1999; Nilsson, et al., 2002; Schrag, et al., 2003). Diese Assoziation kann neben möglichen neuropathologischen Unterschieden durch die schwereren psychosozialen Konsequenzen bei jünger Erkrankten bedingt sein (Reijnders, et al., 2009; Thenganatt and Jankovic, 2014; van Rooden, et al., 2010). Depressive Symptome sind bei einigen Patienten an das Auftreten von OFF-Phasen gekoppelt (Matson, 2002; Storch, et al., 2013), hierfür bieten sich sowohl neuropathologische, als auch psychologische Erklärungen an. Einige Autoren (Cole, et al., 1996; Leentjens, et al., 2002), wenn auch nicht alle (Burn, et al., 2012; Nation, et al., 2009), ermittelten eine Assoziation depressiver Symptome mit rechtsseitiger Dominanz des IPS. Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen wird eine Beteiligung der linken Hirnhälfte an der Genese depressiver Störungen diskutiert (Feinstein, et al., 2014; Wei, et al., 2015). In einer Untersuchung an depressiven und gemischt depressiv-ängstlichen IPS-Patienten ermittelten Burn und Kollegen (2012) unterschiedliche Risikofaktoren für die beiden Gruppen: so waren rein depressive Symptome vorrangig mit Axialstörungen, ängstlich-depressive Symptome mit jüngerem Erkrankungsalter, motorischen Fluktuationen und rapiderem IPS-Verlauf assoziiert. Die Autoren schlussfolgerten, die undifferenzierte Betrachtung verschiedener Subtypen der IPS-D könne die inkonsistenten Ergebnisse bezüglich Risikofaktoren und Korrelaten bedingen.

Der Zusammenhang zwischen IPS-D und kognitiven Defiziten ist gut gesichert (Althaus, et al., 2008; Emre, et al., 2007; Reijnders, et al., 2009; Riedel, et al., 2010a; Starkstein, et al., 2008; van der Hoek, et al., 2011). In einer längsschnittlichen Untersuchung wurden bei Patienten mit MD neben stärkerem Abbau der Alltagsaktivitäten und schnellerem Voranschreiten der motorischen Beeinträchtigungen auch initial schlechtere kognitive Leistungen sowie stärkerer kognitiver Abbau im Verlauf festgestellt

(Starkstein, et al., 1992). Trotz der kleinen Fallzahlen konnte ein stärkerer Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit bei nicht antidepressiv behandelter Patienten festgestellt werden, verglichen mit behandelten. Die kognitiven Leistungen von Patienten mit sub-syndromaler Depression liegen zwischen denen der Patienten mit MD und ohne Depression. Auch weitere neuropsychiatrische Symptome sowie Schmerzen koinzidieren häufig mit IPS-D (Brown, et al., 2011; Ehrt, et al., 2006; Hanagasi, et al., 2011; Kirsch-Darrow, et al., 2006; Menza and Dobkin, 2005; Riedel, et al., 2010a; Varanese, et al., 2011; Weintraub, et al., 2004a).

Auf psychosozialer Ebene ist IPS-D quer- sowie längsschnittlich mit einem geringeren Funktionsniveau bzw. dessen schnellerer Abnahme assoziiert (Brown and Jahanshahi, 1995; Gupta and Bhatia, 2000; Holroyd, et al., 2005; Starkstein, et al., 1992; Tandberg, et al., 1996; Weintraub, et al., 2004a). Depressive Syndrome erklären in querschnittlichen Untersuchungen bis zu 40% der Varianz der Lebensqualität von IPS-Patienten (Li, et al., 2010a; Muslimovic, et al., 2008; Schrag, et al., 2000; Shin, et al., 2012) und sind damit stärker mit dieser assoziiert, als die körperliche Symptomatik. Längsschnittliche Untersuchungen zeigen, dass depressive Symptome einen negativen bzw. deren erfolgreiche Therapie einen positiven Einfluss auf die spätere selbst berichtete Lebensqualität haben (Marras, et al., 2008; Menza, et al., 2009b). IPS-D bringt des Weiteren eine höhere Belastung, erhöhte Depressivität und reduzierte Lebensqualität pflegender Angehöriger mit sich (Aarsland, et al., 1999; Carod-Artal, et al., 2013; Maera, et al., 1999; Martinez-Martin, et al., 2015; Santos-Garcia and de la Fuente-Fernandez, 2015). Darüber hinaus ist IPS-D mit einer höheren Pflegebedürftigkeit und höheren Therapiekosten assoziiert (Dodel, et al., 1998; Riedel, et al., 2011). Patienten unter erfolgreicher antidepressiver Behandlung waren in der Untersuchung von Riedel et al. (2011) nicht häufiger pflegebedürftig, als andere nicht-depressive Patienten. Diese Daten verdeutlichen die Bedeutung suffizienter antidepressiver Therapie nicht nur aus individueller, sondern auch aus sozioökonomischer Perspektive.

Der *Verlauf* der IPS-D ist kaum untersucht. Wermuth und Kollegen (1998) vermuten aufgrund einer retrospektiven Befragung im Rahmen einer erfolglosen Therapiestudie einen phasenhaften Verlauf mit sehr kurzen Episoden, dies erscheint jedoch nicht valide (Papassotiropoulos and Heun, 1999). Andere Autoren vermuten für die IPS-D bei oben beschriebener zweigipfliger Inzidenz einen stabilen oder progredienten, nicht phasenhaften Verlauf (Storch, et al., 2008), im Gegensatz zu dem meist episodischen Verlauf primärer depressiver Störungen. Rojo et al. (2003) ermittelten über einen Zeitraum von neun Jahren bei je einem Drittel von 184 IPS-Patienten gleichbleibend inten-

sive depressive Symptome, eine Besserungen bzw. eine Verschlechterung. Bei schwerer depressiver Symptomatik kam es in dieser Beobachtungsstudie, wie auch in einer älteren Untersuchung (Starkstein, et al., 1992) nur sehr selten zu spontanen Besserungen aber häufig zu weiteren Verschlechterungen. Es fanden sich keine Unterschiede bzgl. Geschlecht, IPS-Schwere, Erkrankungsalter oder -dauer. In einer anderen Untersuchung ermittelten Ravina et al. (2009) ein für Patienten mit subsyndromaler Depression im Vergleich mit unbelasteten Patienten deutlich erhöhtes Risiko, innerhalb von sechs Monaten schwer depressiv zu werden, gleiches gilt auch für die Allgemeinbevölkerung (Cuijpers and Smit, 2004). In dieser Untersuchung waren neben höherem GDS-Wert auch höheres Alter und längere IPS-Dauer mit Persistenz der depressiven Symptome assoziiert.

1.2.3 Ätiologie der Depression beim IPS

Seit dem Beginn der Erforschung der IPS-D wird diskutiert, ob diese eine „verständliche“ Reaktion auf eine chronisch-progrediente Erkrankung oder „organisch“ durch die IPS-Pathologie bedingt ist (z. B. Even and Weintraub, 2011; Klein, et al., 2004; Lemke, 2008; Lieberman, 2006). Die Diskussion „organisch oder reaktiv“ zieht sich auch durch die Literatur zu primären depressiven Störungen und anderen somatischen Erkrankungen mit erhöhtem Depressions-Risiko. Die dabei suggerierte Dichotomisierung in „Körper“ und „Seele“ ist jedoch eine Illusion (Leentjens, 2004). Der bidirektionale Zusammenhang zwischen dem Auftreten depressiver Störungen und des IPS legt überlappende ätiologische Mechanismen nahe. Es ist von einem komplexen Wechselspiel IPS-spezifischer und -unspezifischer psychosozialer und neurobiologischer Faktoren bei der Genese der IPS-D auszugehen (Marsh, 2013).

1.2.3.1 Neurobiologische Faktoren

Die erhöhte Prävalenz depressiver Syndrome bei IPS legt empirisch einen *Zusammenhang zwischen IPS-D und der IPS-Pathologie* nahe. Die IPS-Pathologie führt zur Degeneration mesokortikaler und mesolimbischer Pfade, welche an Emotionsregulation, Motivation und Belohnungssystem beteiligt sind, der Einfluss der Basalganglien auf die Regulation von Stimmung und Antrieb ist unbestritten (Klein, et al., 2004; Mayberg, 2003). In einer älteren Untersuchung stellten Cantello und Kollegen (1989) fest, dass IPS-Patienten mit MD nach Methylphenidat-Gabe aufgrund der Degeneration des dopaminergen limbischen Systems nicht mit Euphorie reagieren. Weitere Hinweise auf eine Begünstigung depressiver Symptome durch die IPS-Pathologie sind Veränderungen des serotonergen und noradrenergen Systems sowie Metabolismusänderungen

unter anderem in Amygdala und Frontalhirn beim IPS. Diese sind ebenfalls an der Regulation von Stimmung, am Belohnungssystem, sowie an der Genese primärer depressiver Störungen beteiligt (Hirschfeld, 2000). Die Besserungen depressiver Symptomatik infolge THS bzw. schwere depressive Symptome oder Euphorie infolge suboptimaler Stimulation sind weitere Hinweise (Eisenstein, et al., 2014).

Neben den bereits genannten sprechen weitere Argumente für eine Beteiligung speziell des *Dopaminsystems* an IPS-D: auch für primäre depressive Störungen wird eine Beteiligung dopaminergischer Dysfunktionen an der Genese der „Minussymptome“ diskutiert, im Gegensatz zu eher serotonergen „Plussymptomen“ (Argyropoulos and Nutt, 2013). Dies mag auch für die IPS-D gelten (Even and Weintraub, 2011; Storch, et al., 2008). Zudem ist die IPS-D mit akinetischer und damit Dopamin-responsiver IPS-Symptomatik sowie mit motorischen Off-Phasen assoziiert (Klein, et al., 2004; Storch, et al., 2013; Witjas, et al., 2002). Des Weiteren können Dopaminagonisten IPS-D bessern (siehe Kapitel 1.2.4.1), seit einigen Jahren wird deren Einsatz auch bei primären Depressionen diskutiert (Corrigan, et al., 2000). Bildgebende und post-mortem-Studien weisen auf eine stärkere dopaminerge Degeneration in Striatum und Substantia Nigra bei depressiven IPS-Patienten hin (Frisina, et al., 2009; Joutsa, et al., 2013; Koerts, et al., 2007; Remy, et al., 2005; Weintraub, et al., 2004b). Lediglich eine Studie ermittelte eine erhöhte DA-Transporterdichte im rechten Caudate und linken Putamen bei IPS-D (Felicio, et al., 2010), solche Messungen sind aufgrund des unbekannten Einflusses homöostatischer Prozesse schwer interpretierbar. Dopamin ist auch an der adulten Neurogenese beteiligt, so ist es möglich, dass ein Mangel gleich zweifach depressive Symptomatik begünstigt (Even and Weintraub, 2011). Dass dopaminerge Therapie depressive Symptome nicht immer ausreichend bessert und diese nicht 1:1 mit der motorischen Symptomatik korreliert, spricht für weitere ätiologische Faktoren.

Der Locus Coeruleus gilt als zentrales Outputsystem des Katecholamins *Noradrenalin*, mit Verbindungen zu mesokortikalen und mesolimbischen Regionen inklusive anteriorem Cingulum, Amygdala, Hippocampus und ventralem Striatum. Bei IPS-D wurde eine verstärkte Degeneration (Chan-Play, 1993; Frisina, et al., 2009) bzw. eine reduzierte noradrenerge Aktivität in diesen Arealen beobachtet (Remy, et al., 2005).

Die Rolle des für primäre depressive Störungen als zentral erachteten *serotonergen Systems* bei IPS-D ist umstritten. Neben degenerativen Veränderungen der Raphe-Kerne wird davon ausgegangen, dass bei IPS infolge der dopaminergen Degeneration eine kompensatorische Reduktion des cerebralen Serotonin und eine daraus resultierende Dysfunktion orbitofrontal-mesokortikal-thalamischer Schleifen auftreten. Dies gilt als Risikofaktor für depressive Störungen, inwiefern es jedoch tatsächlich zu IPS-D

beiträgt ist unklar (Chagas, et al., 2013; Leentjens, 2004; Marsh, 2013). Die vergleichsweise geringe Responsivität der IPS-D auf Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) spricht für eine eher geringe Beteiligung des sSystems an der Ätiologie der IPS-D. In einer pathologischen Untersuchung fanden sich stärkere degenerative Veränderungen der Raphe-Kerne bei depressiven IPS-Patienten (Jellinger and Paulus, 1992), in einer anderen nicht (Frisina, et al., 2009). Walter und Kollegen (2007) stellten bei IPS-D-Patienten, ebenso wie bei primär depressiv Erkrankten eine Hyperechogenizität des Hirnstamms fest, verglichen mit nicht depressiven Gesunden und IPS-Patienten. In einer älteren Untersuchung ermittelten Mayeux et al. (1984) eine reduzierte Konzentration des Serotonin-Metaboliten 5HIAA in der Cerebrospinalflüssigkeit depressiver IPS-Patienten, in späteren Untersuchungen konnte dies nicht repliziert werden (Kuhn, et al., 1996; Oloivola, et al., 2014). Widersprüchliche Ergebnisse liegen auch zur Serotonin-Transporterdichte im präfrontalen Kortex und Raphe-Kernen vor (Boileau, et al., 2008; Kim, et al., 2003; Politis, et al., 2010). Weiterhin konnten neuere genetische Studien entgegen erster Ergebnisse (Menza, et al., 1999) keinen Zusammenhang zwischen dem bei primären Depressionen relevanten Polymorphismus des Serotonin-Transportes 5HTTLPR und IPS-D herstellen (Burn, et al., 2006; Dissanayaka, et al., 2009; Zhang, et al., 2009).

In zahlreichen bildgebenden Studien wurden *reduzierte Aktivität und Konnektivität* bzw. reduzierter cerebraler Blutfluss in orbito- und präfrontalen sowie limbischen Arealen und dem Cingulum bei IPS-D-Patienten nachgewiesen, verglichen mit nicht-depressiven IPS-Patienten (Imamura, et al., 2011; Luo, et al., 2014; Mayberg, et al., 1990; Skidmore, et al., 2013; Wen, et al., 2012). Dabei waren die Auffälligkeiten zu meist in Einklang mit der korrelativen Verknüpfung zwischen IPS-D und rechtsdominanten IPS linkskortikal deutlicher. Des Weiteren zeigen sich bei IPS-D verstärkte Auffälligkeiten der weißen Substanz speziell in den Basalganglien, dem anterioren Cingulum und dem orbitofrontalen Kortex (Kostic, et al., 2010; Li, et al., 2010b; Matsui, et al., 2007; Petrovic, et al., 2012). In einer fMRT-Untersuchung wiesen IPS-D-Patienten in einer Emotions-Erkennungs-Aufgabe eine reduzierte Aktivität im linken medialen präfrontalen Kortex auf (Cardoso, et al., 2009). Hu und Kollegen (2015) ermittelten in einer aktuellen Ruhe-fMRT-Studie eine erhöhte Konnektivität der Amygdala mit limbischen Arealen und eine reduzierte mit dem orbitofrontalen Kortex und vermuten, dass bei IPS-D die Kontrolle basaler limbischer Funktionen durch höhere kortikale Prozesse eingeschränkt ist.

Erste Untersuchungen weisen ähnlich wie bei primären Depressionen auf einen Zusammenhang zwischen *entzündlichen Prozessen*, speziell erhöhten proinflammatori-

schen Zytokinen im Blut und Entzündungsmarkern in der Cerebrospinalflüssigkeit und IPS-D hin (Lindqvist, et al., 2013; Lindqvist, et al., 2012; Menza, et al., 2010). IPS-D wurde außerdem mit reduziertem Serumlevel neurotropher Faktoren in Verbindung gebracht, welches durch erfolgreiche Antidepressiva-Therapie normalisiert wird (Ricci 2010). Darüber hinaus stehen elaborierte Studien zum Einfluss von Stress, Immunsystems und Neurogenese auf IPS-D aus (Aarsland, et al., 2011), wenngleich Dysfunktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse eine Rolle zu spielen scheinen (Hemmerle, et al., 2012).

Unterschiedliche Diagnosekriterien und –instrumente und statistische Verfahren - Korrelationsanalysen vs. Gruppenvergleiche - und die inkonsistente Berücksichtigung vorangegangener depressiver Störungen und der Medikation erschweren die Interpretation neuropathologischer Studien zur IPS-D. Zudem erlauben die querschnittlichen Untersuchungen keine Kausallaussagen. Zusätzlich zu methodischen Schwierigkeiten sind depressive Störungen bei neurologischen Erkrankungen und im erhöhten Lebensalter ein höchst komplexen Geschehen, bei dem neben spezifischen krankheits- und allgemeinen altersbedingten Veränderungen der Neurotransmitter und Neurogenese noch weitere Faktoren wie cerebrovaskuläre Insuffizienz und Alzheimer-Pathologie eine Rolle spielen können (Aarsland, et al., 2011).

1.2.3.2 Psychosoziale Faktoren

Das auch motorisch eher leicht betroffene IPS-Patienten zum Teil unter IPS-D leiden und im Gegensatz schwerst kranke Patienten psychisch unauffällig sind, spricht für die *Beteiligung psychosozialer Einflussfaktoren* an der Entstehung. Brown und MacCarthy (1989) ermittelten in einer der ersten Untersuchungen hierzu, dass funktionale Behinderung, geringer Selbstwert und Vermeidungscoping stärkere statistische Prädiktoren der IPS-D waren, als die Schwere der motorischen Symptome.

IPS als chronisch-progrediente Erkrankung bringt erhebliche psychosoziale Herausforderungen mit sich: der Verlauf ist nur begrenzt vorhersehbar, es kommt zu Veränderungen in vielen zentralen und Selbstwert-relevanten Lebensbereichen wie Arbeit, sozialen Beziehungen und Freizeitaktivitäten und damit verbundenen Abhängigkeiten und Veränderungen der Zukunftsperspektive. IPS ist somit ein *chronischer Stressor*, der weitreichende und andauernde Anpassungsprozesse erfordert und erhöht damit selbst das Risiko für depressive Störungen (Kendler, et al., 1999; Rod, et al., 2013). Psychosozialen Modelle zur Ätiologie primärer depressiver Störungen weisen eine hohe Augenscheinvalidität für IPS-D auf: die Charakteristika von IPS begünstigen Gefühle der Hoffnungs- und *Hilflosigkeit*, welche die Entstehung depressiver Störungen begünsti-

gen (Abramson, et al., 1978). Ferner führt IPS zu *Verstärkerverlust*, also einer geringeren Rate verhaltenskontingenter als belohnend empfundener Reize, wie z. B. beruflicher Erfolge oder bestimmter Freizeitaktivitäten, was depressive Symptome begünstigt und aufrechterhält (Lewinson, 1974). Die Erkrankung kann zudem möglicherweise im Lebenslauf erworbenen *dysfunktionale Denkschemata* und Grundüberzeugungen aktivieren, welche depressive Störungen begünstigen und bestimmen (Beck, et al., 1992; Morris, et al., 2014). Depressive Patienten interpretieren auch soziale Situationen negativer als Gesunde und weisen Beeinträchtigungen der „Theory of Mind“ auf, was positive soziale Interaktionen unwahrscheinlicher macht und damit Verstärkerverlust und Hilflosigkeitserleben begünstigt (Weightman, et al., 2014).

Über die mutmaßliche direkte potentiell depressiogene Wirkung von IPS als Stressor hinaus konnte der für primäre depressive Störungen gesicherte Zusammenhang zwischen weiteren *negativen Lebensereignissen* und depressiven Störungen auch bei IPS nachgewiesen werden: Rod und Kollegen (2013) ermittelten einer Untersuchung an 221 neu erkrankten IPS-Patienten ohne depressive Störung, dass im Follow-up-Zeitraum von knapp dreieinhalb Jahren 50% „major life events“ erlebten und 10% an einer MD erkrankten. Dabei bestand eine deutlichen Dosis-Response-Beziehung zwischen negativen Ereignissen und MD: jedes erlebte Ereignis erhöhte das Risiko um 56%, akute und chronische Ereignisse wirkten etwa gleichermaßen pathogen. Jüngerer Alter und Erkrankungsalter waren mit einer größeren Anzahl negativer Ereignisse assoziiert, beispielsweise Arbeitsplatzverlust und Trennungen. Patienten mit geringer sozialer Unterstützung oder geringem Kohärenzerleben bezüglich der IPS-Erkrankung wiesen ein besonders erhöhtes Risiko für MD auf (Rod, et al., 2013).

Geringe berichtete *soziale Unterstützung* war auch in anderen Untersuchungen mit IPS-D (Saeedian, et al., 2014; Simpson, et al., 2013) bzw. der psychischen Belastung durch IPS (Backer, 2000; Brod, et al., 1998) assoziiert. Das IPS-D-Risiko steigt, wenn sich die Patienten als Last wahrnehmen und sich sozial isoliert fühlen (Brod, et al., 1998; Gupta and Bhatia, 2000). Zwei Studien fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen sozialer Unterstützung und IPS-D (Ehmann, et al., 1990a; Schreurs, et al., 2000), wobei Schreurs und Kollegen Selbsthilfegruppen-Teilnehmer untersuchten – die selektive Stichprobe sozial aktiver Patienten macht Deckeneffekte wahrscheinlich.

Auch für primäre depressive Störungen zeigt sich, dass Bewältigungs- bzw. *Copingfähigkeiten* sowie das Ausmaß sozialer Unterstützung den Einfluss negativer Lebensereignisse auf das Depressions-Risiko moderieren (Kessler, 1997). Entsprechend ist ein passiver, vermeidender Umgang mit IPS und ein geringer Kohärenzsinn mit IPS-D (Ehmann, et al., 1990a; Evans and Norman, 2009; Hurt, et al., 2011; Moore and

Seeney, 2007; Whitworth, et al., 2013) bzw. geringerer Lebensqualität (Bucks, et al., 2011; Pusswald, et al., 2012) assoziiert. Vermeidungs-coping ist durch Selbstkritik, Schuldzuweisung, und Vermeidungsverhalten u.a. sozialer Interaktionen charakterisiert (Lazarus and Folkman, 1984). Dies umfasst viele Aspekte depressiven Verhaltens, der Zusammenhang ist deshalb möglicherweise artifiziell, die Ableitung von Kausalaussagen aus querschnittlichen Untersuchungen zudem nicht möglich. In einer längsschnittlichen Untersuchung war aktives Coping mit höherer psychischer Autonomie nach Jahresfrist assoziiert, passives Coping hatte keinen eigenständigen Vorhersagewert (Schreurs, et al., 2000). Auch Evans und Norman (2009) fanden keinen längsschnittlichen Zusammenhang zwischen Copingstrategien und Depressivität. Frazier (2002) nimmt an, dass nicht die Strategie an sich entscheidend ist, sondern die flexible Anwendung mehrerer Strategien auf verschiedene Probleme, IPS-Patienten neigen jedoch zur Perseveration.

Nach dem „Common Sense Model“ der *Krankheitsrepräsentation* (Leventhal, et al., 1980) bestimmen die wahrgenommenen Identität einer Erkrankung, also ihre Bezeichnung und zugeordnete Symptome, sowie wahrgenommene Ursachen, Konsequenzen, Verlauf, Heilungs- bzw. Therapiemöglichkeiten deren Bewältigung. In einer Untersuchung mit 58 IPS-Patienten konnte querschnittlich ein starker Zusammenhang zwischen Krankheitsrepräsentation und psychischem Wohlbefinden nachgewiesen werden, längsschnittlich bestätigte sich der Mediatoreffekt jedoch nur für die wahrgenommenen Konsequenzen des IPS (Evans and Norman, 2009). In dieser Untersuchung hatte das *Erleben von Kontrolle* über die Erkrankung den größten Einfluss auf spätere psychische Belastung. In einer anderen Untersuchung war dies nur sehr schwach mit der Belastung assoziiert (Brod, et al., 1998). Allgemein wird angenommen, dass eine internale Kontrollüberzeugung, sich positiv auf psychisches Befinden und Gesundheitsverhalten auswirkt (Beutel, 1988).

Auch eine verstärkte *Aufmerksamkeitslenkung* auf die IPS-Symptome, z.B. durch Metakognitionen wie „Wenn ich meine Symptome genau beobachte, kann ich sie kontrollieren“ sind mit depressiven Symptomen assoziiert (Ferne, et al., 2015).

Die beschriebenen psychosozialen Variablen sind leider sehr schwer operationalisierbar. So spielen bspw. Quantität und Qualität sozialer Unterstützung eine Rolle, Coping ist ein komplexer Prozess und Aspekte wie die Krankheitsrepräsentation sind von der psychischen Verfassung und Persönlichkeit einer Person abhängig.

Das *Zusammenwirken* neurobiologischer und psychosozialer Aspekte bezüglich der Entstehung und Aufrechterhaltung der IPS-D ist bisher nur ansatzweise verstanden.

Der Versuch eines integrativen Modells unter Berücksichtigung möglichst vielseitiger an der Ätiologie der IPS-D beteiligter Faktoren ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Ursachenkonstellationen der IPS-D sollten im klinischen Alltag für jeden Patienten individualisiert analysiert werden. Auf Basis der Analyse epidemiologischer Daten kommen Even und Weintraub (2011) zu dem Schluss, dass „die Parkinson-Depression“ mutmaßlich drei Subtypen mit drei verschiedenen Ursachenkonstellationen umfasst: ca. 15% der Betroffenen leiden demnach an „gewöhnlichen“ primären depressiven Störungen mit ihren wiederum vielfältigen neurobiologischen und psychosozialen Faktoren. Weitere 35% der depressiven Störungen sind durch die Belastungen im Zusammenhang mit IPS „reaktiv“ bedingt und wären auch bei anderen, vergleichbaren Stressoren bei den Betroffenen aufgetreten. Die verbleibenden 50% der IPS-D-Patienten leiden entsprechend den Autoren unter durch die IPS-Pathologie bedingter „organischer“ Depression. Mögliche Hinweise darauf seien fehlende depressive Episoden in der Vorgeschichte oder nur innerhalb der letzten fünf Jahre vor Beginn der IPS-Erkrankung, die Abwesenheit von exzessiven negativen selbstbezogenen Kognitionen und Suizidabsichten, ein rechtsseitiger Beginn des IPS und eine mangelhafte Response auf serotonerg wirksame ADs (Even and Weintraub, 2011). Wenngleich diese Trennung heuristisch vereinfachend erscheint (siehe Leentjens, 2004), legen auch das mutmaßlich zweigipflige Auftreten, unterschiedliche Symptomprofile und die inkonsistente Datenlage zu Risikofaktoren und Korrelaten der IPS-D die Existenz verschiedener Subtypen nahe (Brown and Jahanshahi, 1995; Brown, et al., 2011; Burn, et al., 2012).

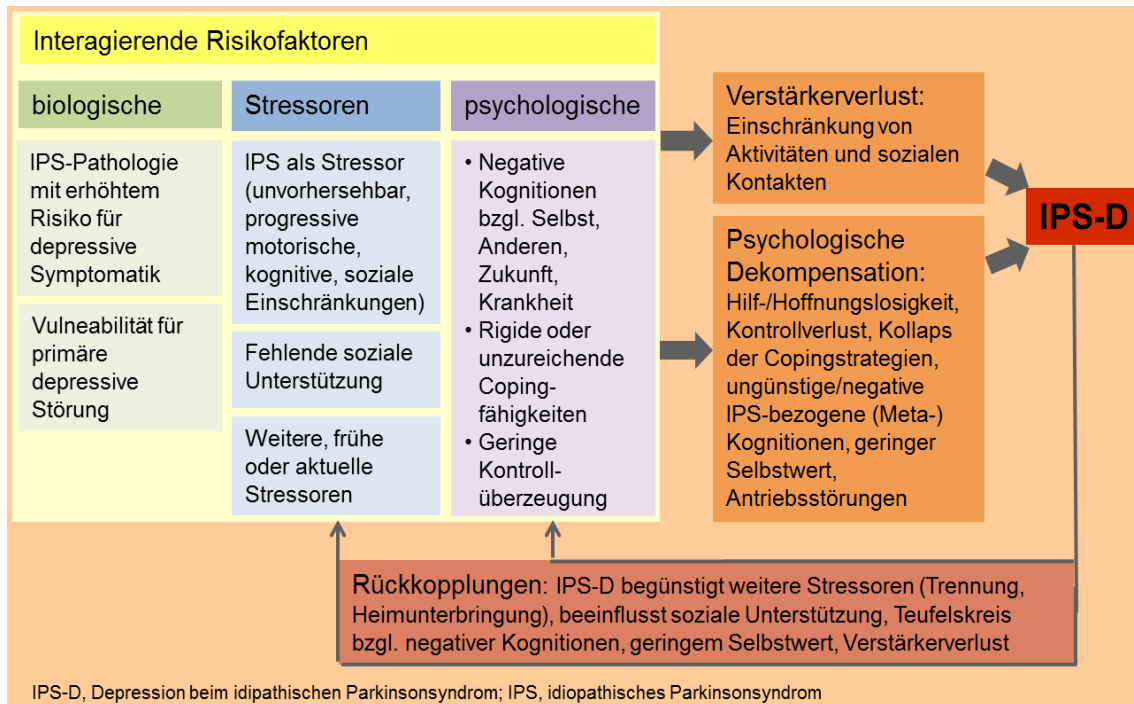


Abb. 1: Heuristisches Modell der Ätiologie der Depression beim IPS

1.2.4 Therapie der Depression beim IPS

Trotz der hohen Prävalenz der IPS-D und ihrer negativen Auswirkungen existiert bis heute kein Expertenkonsens zum therapeutischen Vorgehen. In Ermangelung spezieller *Versorgungsleitlinien* zur IPS-D muss das multidimensionale Vorgehen bei primären depressiven Störungen hinsichtlich Therapiealgorithmen und –verfahren als Goldstandard gelten (DGPPN, et al., 2009). Demnach sollte nach ausführlicher Psychoedukation zur Förderung der Selbstkontrolle und Therapiecompliance (Cuijpers, et al., 2009) je nach Schwere der Symptomatik eine Mono- oder Kombinationstherapie aus Pharmakotherapie und PT mit engmaschiger Wirksamkeitsprüfung erfolgen. Darüber hinaus sollten IPS-spezifische Stressoren reduziert und die Patienten zu physischer Aktivität, positiven Freizeitaktivitäten, gesundem Schlafverhalten und dem Besuch einer Selbsthilfegruppe angehalten werden (Marsh, 2013). Vorschläge für therapeutische Algorithmen finden sich unter anderem bei Storch und Aarsland et al. (Aarsland, et al., 2011; Storch, et al., 2010). Individuelle Ursachenkonstellationen sollten in Therapieentscheidungen einbezogen werden (Even and Weintraub, 2011): bei mutmaßlich eher psychosozialer Genese sollten Stressoren adressiert und der Einsatz eines Antidepressivum erwogen werden. Besteht ein direkter Zusammenhang zum IPS, sollte in einem ersten Schritt die dopaminerge Therapie optimiert und IPS-spezifische psychosoziale

Interventionen angeboten werden. Die Studienlage zu spezifischen Interventionen wird im unter 1.2.4.1 und 1.2.4.2 dargestellt.

Neben einer Untererkennung ist auch von einer *Unterversorgung* der IPS-D auszugehen. In einer Untersuchung von Weintraub und Kollegen (2003) wurde bei 34% der Patienten einer Spezialambulanz mittels SKID die Diagnose einer depressiven Störung gestellt. Mehr als die Hälfte dieser Patienten wurde nicht mit Antidepressiva behandelt. Insgesamt 23% der Stichprobe waren medikamentös versorgt, die Hälfte von ihnen war dennoch depressiv (Weintraub, 2003). In einer deutschen epidemiologischen Untersuchung mit mehr als 4200 Patienten zeigte sich ein noch drastischeres Bild: nur 12% nahmen Antidepressiva ein. Dies entsprach 9% der Patienten ohne, 17% derer mit milder und 25% derer mit moderater bis schwerer depressiver Symptomatik (Althaus, et al., 2008). In einer Beobachtungsstudie der US National Parkinson Foundation waren auffällige Depressions-Scores zwar mit der Einnahme von Antidepressiva durch 47% und der Inanspruchnahme von Psychiatern, Psychologen und Sozialarbeitern durch 10% assoziiert, jedoch waren 47% der depressiven Patienten unversorgt (Bega, et al., 2014). Die schlechte Versorgungslage scheint in den Besonderheiten der IPS-D begründet zu sein: in einer vergleichenden Studie mit depressiven älteren Patienten ohne IPS erhielten bei gleichem MADRS-Wert 83% Antidepressiva, jedoch nur 18% der IPS-Gruppe (Ehrt, et al., 2006). Diese Missstände mögen zum einen in Schwierigkeiten bezüglich der Diagnostik der IPS-D begründet sein, als auch in der Wahrnehmung von IPS als somatische Erkrankung und entsprechender therapeutischer Fokussierung, sowie in fälschlicherweise die Therapie beeinflussenden Ursachenzuschreibungen depressiver Symptome als „verständlich“ oder „organisch“ (Pachana, et al., 2013). Auch die Patienten selbst beschäftigen somatische Beschwerden stärker (Brod, et al., 1998). Stigma, Schamgefühle, Antriebshemmung oder Abneigung gegen weitere Medikamente oder PT können die Versorgung der IPS-D zusätzlich erschweren (Pachana, et al., 2013).

Die depressive *Symptomatik persistiert* leider bei einem beträchtlichen Teil der antidepressiv behandelten Patienten in klinisch relevantem Ausmaß, das Ziel der vollständigen Remission wird selten erreicht. Im 12-Monats-Follow-up-Zeitraum der Untersuchung von Bega und Kollegen (2014) wurde bei 9,3% der depressiven Patienten ein Antidepressivum neu begonnen, dies führte verglichen mit unversorgten im Mittel jedoch nicht zu einer stärkeren Reduktion des Depressionsscore. Dies kann in einer höheren initialen Symptombelastung der behandelten Patienten begründet sein. Weitere mögliche Ursachen für Persistenz der IPS-D sind mangelnde Compliance seitens der

Patienten oder unzureichender Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten hinsichtlich Dosis, Substanzklassen und Verfahren (Bega, et al., 2014; Weintraub, 2003). Prädiktoren für den Erfolg einer medikamentösen Therapie sind eine höhere initiale Schwere der depressiven Symptomatik sowie geringere Ängstlichkeit und geringere IPS-Schwere (Moonen, et al., 2014). Als depressive Einzelsymptome sind Interessenverlust, Antriebsstörungen und Entscheidungsstörungen mit einer schlechteren Treatment-Response assoziiert (Uher, et al., 2011). In der Re-Analyse einer Wirksamkeitsstudie zu Antidepressiva ermittelten Dobkin und Kollegen (2011d), dass auch bei Therapierespondern eine Residualsymptomatik der IPS-D-Kardinalsymptome depressive Stimmung, Interessenverlust, Ängstlichkeit und Energiemangel bestehen bleiben.

1.2.4.1 Somatische Verfahren

Insgesamt besteht ein Mangel an methodisch hochwertigen Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei IPS-D.

SSRI werden aufgrund ihrer nachgewiesenen guten Wirksamkeit bei primären depressiven Störungen (Thorlund, et al., 2015) am häufigsten eingesetzt, ihre Wirksamkeit bei IPS-D ist jedoch umstritten. In der aktuellsten Metaanalyse von Bomasang-Layno und Kollegen (2015) fand sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo mit einer mittleren Effektstärke von $d=0,45$ bei sieben eingeschlossenen kontrollierten Studien. Weitere Metaanalysen kamen jedoch bei leicht anderen Aggregierungsmethoden zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit auf Basis der aktuellen Datenlage nicht gesichert sei (Price, et al., 2011; Rocha, et al., 2013; Skapinakis, et al., 2010; Troeung, et al., 2013). Nur in einem Teil der eingeschlossenen Studien erwiesen sich SSRI als Placebo überlegen. Die größten Effekte konnten bei Devos et al., (2008) mit $d=0,84$ an 13 und Richard et al. (2012) mit $d=0,83$ an 34 Patienten verzeichnet werden.

Der *Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer* Venlafloxin hat sich in der einzigen bis dato durchgeführten kontrollierten Untersuchung als wirksam und mit einer Effektstärke von $d=0,40$ als Paroxetin gleichwertig ergeben (Richard, et al., 2012). Es scheint sich auch positiv auf Tagesmüdigkeit und Kognition auszuwirken (Weintraub, et al., 2010).

Mirtazapin als *Selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer* erhöht die noradrenerge, serotonerge und dopaminerge Neurotransmission und kann Depression und Motorik bessern (Pact and Giduz, 1999), kontrollierte Studien stehen jedoch aus. Bei Levodopa-Therapie kann die Substanz psychotische Symptome begünstigen (Normann, et al., 1997).

Entsprechend Metaanalysen schneiden *Trizyklische Antidepressiva* (TZA) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf IPS-D zuverlässig besser ab als SSRI und erreichen mit $d=1,35$ höhere mittlere Effektstärken (Liu, et al., 2013; Rocha, et al., 2013; Troeung, et al., 2013). Zudem sind sie verglichen mit Placebo mit einer Verbesserung des Funktionsniveaus und der Lebensqualität sowie verglichen mit SSRI mit schnellerem Wirkeintritt und einem positiven Effekt auf den Schlaf assoziiert (Devos, et al., 2008; Menza, et al., 2009b). In einer Studie wiesen mit TZA behandelten Patienten ein signifikant geringeres Rückfallrisiko auf, was jedoch in Anbetracht der geringen Fallzahl und hohen Abbruch-Quote mit Vorsicht zu interpretieren ist (Menza, et al., 2009a).

Die unbefriedigende Studienlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva ist neben einem Mangel an Untersuchungen auch auf eine häufig sehr hohe Placebo-Response bei IPS-Patienten zurückzuführen, welche auf verstärkte kortikale Dopamin-Ausschüttung in Erwartung eines positiven Effektes zurückgeführt wird (Bomasang-Layno, et al., 2015). Insgesamt sind in der Gruppe der Studienpatienten, die ein Antidepressivum erhielten, mehr Dropouts und Nebenwirkungen zu verzeichnen, als unter Placebo (Rocha, et al., 2013). Die befürchtete Verschlechterung der Motorik durch SSRI wurde jedoch nur in einem Fall berichtet (Devos, et al., 2008), darüber hinaus wurden auch für primär depressive Patienten typische, zumeist transiente und eher milde Nebenwirkungen berichtet, bei TZA etwas häufiger als bei SSRI (Rocha, et al., 2013). TZA können bei älteren Patienten jedoch auch zu starken, vornehmlich anticholinergen Nebenwirkungen bis hin zum Delir führen (Reiff, et al., 2005). Die Auswahl und Dosierung des Antidepressivum sollte nach erwartbarem Wirkungs-Nebenwirkungs-Spektrum, Symptomprofil, beim Patienten bekannten Gesundheitsrisiken sowie Vorerfahrungen erfolgen (Lieberman, 2006). Ferner müssen die Patienten zur Sicherung der Compliance über Wirklatenzen, Nebenwirkungen und das fehlende Abhängigkeitspotential aufgeklärt werden.

Neben klassischen Antidepressiva werden für die Therapie der IPS-D weitere Substanzklassen diskutiert: In mesolimbischen und –kortikalen Pfaden, deren Degeneration mit IPS-D in Verbindung gebracht wird, finden sich insbesondere D_3 -Rezeptoren. Heute eingesetzte non-Ergot-*Dopaminagonisten* binden mit hoher Affinität an diese, was sie für den Einsatz bei IPS-D prädestiniert. Jedoch wurden bis dato kaum kontrollierte Studien an depressiven Patienten durchgeführt. In einer post-hoc-Metaanalyse von sieben randomisierten kontrollierten Studien konnte verglichen mit Placebo eine signifikante Reduktion depressiver Symptomatik durch Pramipexol erreicht werden (Leentjens, et al., 2009). Diese wird oft als Wirksamkeitsnachweis angeführt, jedoch wurde die Untersuchung nicht an klinisch depressiven Patienten durchgeführt. Zudem

ist das verwendete ordinalskalierte Stimmungs-Item der UPDRS I als Outcomemaß nicht geeignet (Leentjens, 2011). In einer weiteren placebokontrollierten Studie an depressiven Patienten konnte durch Pramipexol eine signifikante, jedoch nicht praktisch relevante Besserung im BDI um 1,9 Punkte erreicht werden (Barone, et al., 2010). Auch weitere kontrollierte und unkontrollierte Untersuchungen anderer Dopaminagonisten brachten zumeist keine statistisch absicherbaren Effekte (Pahwa, et al.; Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators, 2009; Rondot and Ziegler, 1992). In einer Subgruppe depressiver Patienten mit Therapiekomplicationen konnte eine signifikante Besserung der depressiven Symptomatik durch Ropinirol erreicht werden (Rektorova, et al., 2003). Eine Anwendung von Dopaminagonisten empfiehlt sich dementsprechend insbesondere bei IPS-D im Zusammenhang mit Fluktuationen und end-of-dose-Phänomenen. Eine Aufdosierung der dopaminergen Therapie ist darüber hinaus bei guter Kontrolle der motorischen Symptomatik zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen nicht empfehlenswert (Leentjens, 2011). Mit Bupropion als DA- und NA-Wiederaufnahmehemmer steht eine weitere therapeutische Option zur Verfügung, deren Wirksamkeit ist jedoch bis dato nicht in kontrollierten Untersuchungen überprüft (Raskin and Durst, 2010).

Für *MAO-Hemmer* konnten in der einzigen bisherigen placebokontrollierten Studie entgegen erster positiver unkontrollierter Studien keine positiven Effekte auf die depressive Symptomatik erzielt werden (Barone, et al., 2015; Giménez-Roldán, et al., 1997; Jansen Steur and Ballering, 1999). MAO-Hemmer verlängern die Wirksamkeit des Levodopa, was sie für die Behandlung von ON/OFF-assoziierten Depressionen prädisponiert. Wegen der Gefahr des Serotoninsyndroms sollten sie jedoch nicht mit SSRI zusammen verabreicht werden (Reiff, et al., 2005). *Lithium* und *Benzodiazepine* sollten aufgrund des Risikos extrapyramidal-motorischer und kognitiver Nebenwirkungen gemieden werden (Lemke, 2008). In kleinen, unkontrollierten Untersuchungen wurden positive Effekte vom Rivastigmin bei dementen IPS-Patienten bzw. von Agomelatin bei Patienten mit Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus auf depressive Symptomatik beobachtet (Berardis, et al., 2013; Oh, et al., 2015).

Elektrokrampftherapie und *transkranieller Magnetstimulation* sind weitere therapieoptionen, die Studienlage ist jedoch spärlich (Berg, 2011; Fink, 2014; Storch, et al., 2010; Xie, et al., 2015).

Die *THS* verringert Off-Phasen und kann assoziierte IPS-D deutlich bessern, eine suboptimale Stimulation kann jedoch auch schwere Depression induzieren (Blomstedt, et al., 2008; Eisenstein, et al., 2014). Neuropsychiatrische Symptome sind üblicherweise

Ausschlusskriterium für eine THS, Patienten mit remittierten und aktiven depressiven Störungen profitieren im Mittel deutlich weniger von einer THS (Okun, et al., 2011).

Weitere, leicht umsetzbare und risikoarme somatische Therapieverfahren sind *Schlafentzug*, *Lichttherapie* und *körperliche Aktivität* (Dallaspezia and Benedetti, 2015; Golden, et al., 2005; Lawlor and Hopker, 2001), deren Wirksamkeit auf die IPS-D wurde bisher jedoch nicht in kontrollierten Studien geprüft.

1.2.4.2 Psychologische Verfahren

Bereits seit 25 Jahren werden in der Literatur psychologische Interventionen zur Reduktion des Belastungserlebens bei IPS vorgeschlagen (Ellgring, et al., 1990; Oertel and Ellgring, 1995). Bis heute wurden mehrere Programme entwickelt, welche nicht die IPS-D, sondern eine verbesserte *Krankheitsbewältigung* zum Ziel haben: sie beinhalten Wissensvermittlung zu medizinischen und psychologischen Zusammenhängen, Entspannungsverfahren, Stress und Bewältigungsstrategien sowie Themen der sozialen Kompetenz und krankheitsbezogenen Kommunikation. Leplow (2006) schildert in der Reihe „Fortschritte der Psychotherapie“ fundierte und konkrete Vorschläge für PT sowie ein ambulant oder stationär umsetzbares Gruppenprogramm für IPS-Patienten. Macht und Ellgring (2003) entwickelten auf Basis einer Befragungsstudie zu Belastungsfaktoren bei IPS ein Manual für Gruppenangebote mit drei Modulen zu Training der Stress- und Krankheitsbewältigung, der krankheitsbezogenen Kommunikation und des Gefühlsausdrucks. Diese beiden Ansätze sind jedoch in ihrer Wirksamkeit nicht untersucht. Auf Basis des letztgenannten Manuals entwickelte das EduPark-Konsortium (Ellgring, et al., 2006) ein standardisiertes Gruppentraining in acht Sitzungen á 90 Minuten zur Reduktion von Belastungen, dem Erwerb von Copingfähigkeiten und Erhalt der Selbstständigkeit. Es kommen unter anderem Elemente der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) depressiver Störungen wie Verhaltensaktivierung, kognitive Umstrukturierung, Stressmanagement und soziales Kompetenztraining zum Einsatz. In einer multizentrischen, unkontrollierten Studie zeigte sich eine gute Umsetzbarkeit und Akzeptanz des Programms (Macht, et al., 2007). Mehr als zwei Drittel der Teilnehmer gaben an, hilfreiche Informationen erhalten zu haben, 40% verbesserten subjektiv den Umgang mit ihrer Erkrankung und über 70% bewerteten den Austausch in der Gruppe als positiv. Die Patienten berichteten eine verbesserte Stimmung unmittelbar nach den Sitzungen. Die psychosoziale Belastung war nach der Intervention reduziert, hinsichtlich Lebensqualität und Depressivität ergaben sich keine Änderungen. A´Campo und Kollegen (2010) konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie mit 64 Patienten und 46 Angehörigen die gute Umsetzbarkeit und Akzeptanz des Programms bestäti-

gen. Hinsichtlich Depressivität, Lebensqualität und psychosozialer Belastung der Patienten konnten jedoch keine signifikanten Effekte verzeichnet werden. Patienten mit depressiven Störungen waren von dieser Untersuchung ausgeschlossen. Es konnten keine Moderatorvariablen auf den Erfolg der Intervention identifiziert werden (A'Campo, et al., 2012). Ein weiteres edukatives Patiententraining wurde von Sunvisson et al. (2001) entwickelt, positive Effekte auf das psychosoziale Funktionsniveau konnten in einer kontrollierten Studie jedoch nicht bestätigt werden (Lindskov, et al., 2007). In einer qualitativen Untersuchung zu Achtsamkeitsbasierter kognitiver Gruppentherapie bei IPS äußerten die Patienten im Interview positive Effekte, eine quantitative Wirksamkeitsprüfung fand jedoch nicht statt (Fitzpatrick, et al., 2010). Der Erfolg individualisierter KVT wurde erstmalig 1999 (Dreisig, et al., 1999) für IPS-Patienten zur „Bearbeitung individueller Probleme“ beschrieben. Depressive Patienten waren jedoch von diesen unkontrollierten Pilotstudien ausgeschlossen.

Neben diesen unspezifischen Ansätzen wurden in zahlreichen Reviews und Studien das Potential sowie die Notwendigkeit zur systematischen Entwicklung, Evaluation und *Anwendung von PT* zur Behandlung der IPS-D dargestellt (z.B. Aarsland, et al., 2011; Althaus, et al., 2008; Miyasaki, et al., 2006). Bei primären depressiven Störungen hat sich PT als in der Akuttherapie etwa gleichermaßen wirksam und in der Rezidivprophylaxe als Pharmako-Monotherapie überlegen herausgestellt (Biesheuvel-Leliefeld, et al., 2015; Cuijpers, et al., 2008). Insbesondere KVT als das bei primären Depressionen am besten theoretisch fundiertes und beforschte Verfahren mit einer mittleren Effektstärke von $d=0.53$ (Cuijpers, et al., 2013a) scheint geeignet, um den Kreislauf von negativen Kognitionen, depressivem Affekt, körperlichen Symptomen und Rückzugsverhalten zu durchbrechen (Cole and Vaughan, 2005b). Sie hat sich bereits bei anderen somatischen Erkrankungen und Altersdepression als wirksam erwiesen (Hind, et al., 2014; Khan-Bourne and Brown, 2003; Kootker, et al., 2012; Laidlaw, et al., 2008). Dennoch herrscht ein eklatanter Mangel an kontrollierten Studien. Zum Beginn der in dieser Arbeit berichteten Psy-Pro-Studie im Jahr 2010 war noch keine einzige kontrollierte Untersuchung publiziert, Mitte 2016 nur eine einzige große (Dobkin, et al., 2011b). Im Folgenden sollen alle Studien, welche die Besserung der IPS-D mit psychologischen Methoden zum Ziel haben, vorgestellt werden. Sie sind zum Überblick in Tabelle 1 dargestellt.

Außer in einer Publikation zur Wirksamkeit einer Psychodrama-Gruppe (Sproesser, et al., 2010) wurde ausschließlich KVT untersucht. Hier kamen hauptsächlich die klassischen Elemente der KVT depressiver Störungen zum Einsatz (Psychoedukation, Ver-

haltensaktivierung, kognitive Therapie, Problemlösetraining), zusätzlich wurden zum Teil Entspannungsverfahren und Schlafhygienestrategien vermittelt. In den meisten Studien war die Diagnose einer depressiven Störung gemäß DSM Einschlusskriterium für die Teilnahme, zwei Untersuchungen verwendeten lediglich Fragebögen-Grenzwerte (Calleo, et al., 2015; Veazey, et al., 2009), in einer wurden keine entsprechenden Angaben gemacht (Sproesser, et al., 2010). Veränderungen der sonstigen antidepressiven Therapie sowie Demenz und psychotische Störungen waren in allen Studien Ausschlusskriterium, Angststörungen als häufige Komorbidität der IPS-D dagegen nicht. Bis zum Jahr 2006 wurden *drei Fallserien* mit insgesamt zwölf Patienten publiziert. Zwei von Ihnen, darunter eine im Gruppensetting, berichten gemischte Effekte (Cole and Vaughan, 2005a; Feeney, et al., 2005), diejenige mit der höchsten Interventions-Dosis und dem Einbezug pflegender Angehöriger ausschließlich positive (Dobkin, et al., 2006). Den Angehörigen wurde vermittelt, wie sie den Patienten im Alltag bei der Verbesserung seines Befindens unterstützen können, eigene Belastungen wurden nicht adressiert.

Des Weiteren wurden *fünf unkontrollierte Pilotstudien* durchgeführt, von denen zwei (Dobkin, et al., 2007; Farabaugh, et al., 2010) KVT im einzeltherapeutischen Setting untersuchten und zu positiven Ergebnissen mit mehr als 50% Responder- bzw. Remissionsrate und zum Teil sehr großen Effektstärken von $d=2,53$ kamen. Zwei weitere Studien (Dobkin, et al., 2011c; Veazey, et al., 2009) untersuchten die Durchführbarkeit und Wirksamkeit von telefonischer KVT, welche in Anbetracht der Mobilitätseinschränkungen von IPS-Patienten und dem Mangel an auf IPS spezialisierten Therapeuten prinzipiell eine gute Option darstellt. Vaezey und Kollegen (2009) belegen anhand eines ausführlichen Fallbeispiels die gute Umsetzbarkeit des Verfahrens, haben jedoch mit 20% die höchste berichtete Dropoutrate und keine nachweisbaren Interventionseffekte erreicht. In der Untersuchung von Dobkin und Kollegen (2011c) konnte hingegen unter Einbezug der Angehörigen und mit höherer Tele-Sitzungsanzahl eine hohe Effektstärke erreicht werden. Auch Calleo und Kollegen (2015) berichten hohe Effektstärken, in dieser Untersuchung konnten die Patienten frei zwischen persönlichen und telefonischen Kontakten wählen. Alle Studien außer einer (Farabaugh, et al., 2010) berichten die Beibehaltung der Ergebnisse der Intervention über einen Katamnesezeitraum von einem Monat, wenngleich sich die Effekte teilweise wieder abschwächten (Calleo, et al., 2015).

Darüber hinaus wurden bisher *drei kontrollierte Studien* zur Wirksamkeit psychosozialer Interventionen bei IPS-D publiziert: Dobkin und Kollegen führten eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Wartekontrollgruppe an 80 Patienten durch, welche zu einer

deutliche Besserung der fremdgerateten depressiven Symptomatik mit einer korrigierten Effektstärke von $d=1,59$ führte. Des Weiteren wurden positive Effekte auf die selbstgeratete Depressivität und Ängstlichkeit, die Lebensqualität und Copingstrategien sowie eine geringere Rate motorischer Verschlechterungen bei der Interventionsgruppe berichtet. Wie auch in den Voruntersuchungen der Autorengruppe wurden zusätzlich zu zehn Patientensitzungen bis zu vier edukative Angehörigensitzungen angeboten (Dobkin, et al., 2011b). In einer Studie mit deutlich weniger Teilnehmern konnten Troeung und Kollegen (Troeung, et al., 2014) etwas geringere, aber deutlich positive Effekte einer Gruppenintervention ermitteln. Diese weist jedoch den methodischen Mangel auf, dass die Patienten in der zweiten Hälfte der Studie wegen Rekrutierungsproblemen alle in die Interventionsgruppe eingeschlossen wurden, für den Katamnesezeitpunkt liegen zudem keine Vergleichsdaten mit der Kontrollgruppe vor. In einer Studie zur Wirksamkeit einer Psychodrama-Gruppe auf die IPS-D berichten Sproesser et al. (2010) ebenfalls positive Effekte auf selbstberichtete Depressivität, Ängstlichkeit und Lebensqualität. Diese Studie weist jedoch methodische Mängel auf, welche die Interpretierbarkeit der Ergebnisse einschränken: so sind keine expliziten Einschlusskriterien bezüglich der Depression formuliert und die Kontrollgruppe war bei Studienbeginn nur sehr leicht depressiv. Die vergleichsweise stärkere Reduktion in der Interventionsgruppe ist möglicherweise partiell ein statistisches Artefakt. Über die bisher berichteten hinaus wurden in zwei weiteren kontrollierten Studien Effekte von KVT bei IPS untersucht, welche nicht explizit IPS-D als Zielsymptomatik hatten: Okai und Kollegen (2013) erreichten eine signifikante Besserung depressiver Symptomatik infolge einer Intervention für impulsiv-zwanghafte Verhaltensstörungen. In einer dreiarmligen kontrollierten Studie zum Vergleich von Doxepin und KVT plus Lichttherapie gegen Wartegruppe bei Schlafstörungen wurden bei Verbesserung des Schlafes keine Veränderungen der Depressivität im KVT-Arm erreicht (Rios Romenets, et al., 2013).

Zusammenfassend liegen vielversprechende Ergebnisse zur Wirksamkeit von KVT bei IPS-D vor, welche jedoch aufgrund des Mangels an kontrollierten Studien weiterer Validierung bedürfen. Die Ergänzung klassischer Depressions-KVT Bausteine um Entspannungsverfahren, Schlafhygiene und der Einbezug von Angehörigen wirken sich offenbar positiv aus. Gruppeninterventionen kommen zu etwas geringeren, jedoch auch positiven Effekten, telefonbasierte KVT bedarf aufgrund gemischter Evidenz weiterer Untersuchung.

Die IPS-D birgt einige *Besonderheiten*, welche in bisherigen Therapiestudien herausgearbeitet wurden und in der Konzeption psychosozialer Interventionen Berücksichti-

gung finden sollten: Strukturelle ist zu bedenken, dass das Tempo und der Abstraktionsgrad aufgrund der weit verbreiteten kognitiven, insbesondere exekutiven und attentionalen Defizite von IPS-Patienten bei Informationsvermittlung und kognitiver Disputation angepasst und die Inhalte gut strukturiert werden sollten (Cole and Vaughan, 2005b; Dobkin, et al., 2007). Des Weiteren sind die eingeschränkten handschriftlichen und sonstigen motorischen Fähigkeiten zu berücksichtigen. Es sollten auch inhaltliche Anpassungen der KVT-Standardtechniken erfolgen: So findet sich bei IPS-D-Patienten weniger häufig irrationale, negativ verzerrte Kognitionen, realistische negative Gedanken und Befürchtungen aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung und ihrer Konsequenzen müssen therapeutisch anders gehandhabt werden (Cole and Vaughan, 2005b). Die begrenzte Lebensperspektive und psychosoziale Implikationen der Erkrankung bedürfen einer gesonderten Berücksichtigung (Beutel, 1988; Sproesser, et al., 2010; Troeung, et al., 2014). Auch die Planung angenehmer, erfüllender Aktivitäten als wichtigem Interventionsbaustein in der KVT depressiver Störungen kann sich aufgrund motorischer Einschränkungen als Herausforderung erweisen (Cole and Vaughan, 2005b; Dobkin, et al., 2007).

1.2.4 Therapie der Depression beim IPS

Tab. 1: Übersicht über Studien zu spezifischen psychologischen Interventionen für Depression beim IPS

| Autoren | Studiendesign | Setting | Patienten-merkmale | Intervention | Outcome | Follow up | Weitere Angaben |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| 1. unkontrollierte Studien | | | | | | | |
| Calleo et al. 2015 | unkontrollierte Pilotstudie, N=16 | Einzel, keine Angabe Sitzungsanzahl oder -dauer, telefonisch o. persönlich | „signifikante Symptome“ entsprechend Selbstratingskala | KVT, Elemente zu Angst, Depression, Gesundheitsverhalten | d=1,49 für Depression (BDI), d=1,44 für Angst (BAI) | 1 Monat, Ergebnisse tw. Beibehalten, d=0.73 für BDI, d=1.24 für BAI | |
| Cole et al. 2005 | Fallserie, N=5 | Einzel, 7 Sitzungen á 60 min | Depressive Störung lt. DSM IV | KVT, PE, Complianceförderung-Verhaltensmodifikation /-aktivierung, kognitive Therapie, Problem-lösen, nach J. Beck (2000) | GDS bei 4/5 relevant gebessert, BDI bei 2/5, Verhaltensaktivierung bei 2/5 erfolgreich, LQ bei 1/5 gesteigert | 1 Monat, Ergebnisse beibehalten | schwer Betroffene scheinen mehr zu profitieren |
| Dobkin et al. 2006 | Fallserie, N=3 | Einzel, 12-14 Sitzungen á 45-60 min + bis zu 4 Angehörigen-sitzungen | Depressive Störung lt. DSM IV, Angehöriger macht mit | KVT, Selbstbeobachtung, Stressmanagement, Schlafhygiene, Entspannungsverfahren, Verhaltensmodifikation bzw. -aktivierung, kognitive Therapie + Caregiveredukation | Fremd- (HAMD) und selbstberichtete Depressivität (BDI) bei allen Pat. gebessert (-53%, -63%, -33% bzw. -60%, -68%, -50%), keine Veränderung der Angst (STAI) | 1 Monat, Ergebnisse beibehalten | 2 Pat. mit komorbiden Angststörungen |
| Dobkin et al. 2007 | unkontrollierte Pilotstudie, N=15 | Einzel, 10-14 Sitzungen á 45-60 min + bis zu 4 Angehörigen-sitzungen | Depressive Störung lt. DSM IV, Angehöriger macht mit | KVT, wie Dobkin 2006, Schwerpunkte Entspannungstraining, Schlafhygiene, Verhaltensaktivierung + Caregiveredukation | Fremd- (HAMD) und selbstberichtete Depressivität (BDI) gebessert (-44%; d=2,53 bzw. -48%), Besserung neg. Kognitionen, wahrgenommener soz. Unterstützung, Trend Reduktion Angst (STAI) | 1 Monat, Ergebnisse beibehalten | 0% Dropout, Umsetzbarkeit und Annahme durch die Patienten evaluiert und für gut befunden |

Fortsetzung Tab. 1

| Autoren | Studiendesign | Setting | Patientenmerkmale | Intervention | Outcome | Follow up | Weitere Angaben |
|-----------------------|---|--|---|--|---|---|---|
| Dobkin et al. 2011 | unkontrollierte Pilotstudie, N=21 | Einzel, 10 telefonische Sitzungen á 50 min + bis zu 4 telefonische Angehörigen-sitzungen | Depressive Störung lt. DSM IV, Angehöriger macht mit | KVT, Verhaltensaktivierung, kognitive Therapie, Entspannungstraining, Sorgenmanagement, Schlafhygiene + Caregiveredukation | HAMD -37%, d=1,21, 62% Response, Besserung BDI, Angst (STAI), aktives Coping, negative Kognitionen, unverändert: LQ, Schlaf, Caregiver Burden, soz. Unterstützung | 1 Monat, Ergebnisse beibehalten | 5% Dropout |
| Farabaugh et al. 2010 | unkontrollierte Pilotstudie, N=8 | Einzel, 12 Sitzungen á 50 min | Depressive Störung lt. DSM IV | KVT, basierend auf J.Becks Kognitiver Therapie (1995) | 4/7 Remission, Reduktion HAMD, -58%, Trend Reduktion negativer Gedanken und wahrgenommener Stress | - | 13% (N=1) Dropout |
| Feeney et al. 2005 | Fallserie, N=4 | Gruppe, á 4 Personen, 8 Sitzungen á 120 min | Depression und/oder Angst entsprechend MINI | KVT, PE zu Depression und Angst, kognitive Therapie, körperliche Wahrnehmungen und Emotionen, basierend auf Mood-Management-Programm (Nathan 2001) | BDI bei 2/4 relevant gebessert (-22%, -42%), aber keine Remission, 1/4 stabil, 1/4 verschlechtert | 1 Monat, 2 gebesserte Patienten stabil, 1 zusätzlich gebessert, 1 weiter verschlechtert | alle 4 Pat. mit komorbiden psychischen Störungen |
| Vaezey et al. 2009 | Fallserie mit Vergleichsgruppe, N=10 | Einzel, 1 persönliche u. 8 telefonische Sitzungen á 30-60 min | Depressiv und/oder ängstlich entsprechend Selbstratingskala | KVT, Techniken zu Angst und Depression (PE, Entspannungstraining, kognitive Therapie, Problemlösen, Verhaltensaktivierung, Expositionsübungen, Schlafhygiene | Keine nennenswerten Interventionseffekte im PHQ-9 und BAI | 1 Monat, nur N=6, keine Gruppenunterschiede | 20% Dropout, Durchführbarkeit der Intervention evaluiert, Prozedure ausführlich geschildert |

1.2.4 Therapie der Depression beim IPS

Fortsetzung Tab. 1

| Autoren | Studiendesign | Setting | Patienten-merkmale | Intervention | Outcome | Follow up | Weitere Angaben |
|---------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|
| 2. kontrollierte Studien | | | | | | | |
| Dobkin et al. 2011 | randomisierte kontrollierte Studie mit Wartekontrollgruppe, N=80 | Einzel, 10 Sitzungen á 60-75 min, + bis zu 4 Angehörigen-sitzungen | Depressive Störung lt. DSM IV, Angehöriger macht mit | KVT, Verhaltensaktivierung, kognitive Therapie, Entspannungstraining, Sorgenmanagement, Schlafhygiene + Caregiveredukation | HAMD -53%, d=1,59, 56% Responder, Besserung BDI, STAI, Lebensqualität, Coping, geringere motorische Verschlechterung | 1 Monat, Ergebnisse beibehalten | 10% Dropout |
| Sproesser et al. 2010 | randomisierte kontrollierte Studie mit Wartekontrollgruppe, N=16 | Gruppe á 8 Personen, 12 14-tägige Sitzungen á 90 min | keine Kriterien bzgl. Depression formuliert, MW _{IG} BDI=23, MW _{KG} BDI=9 | Psychodrama Rollenspiele zu Alltagssituationen und Diskussionen zum Umgang mit IPS-assoziierten Belastungen | BDI -61% in Interventionsgruppe, +9% in Kontrollgruppe, Besserung Angst (STAI) und Lebensqualität | - | Interventionsgruppe präinterventionell 12 Punkte schlechter als Kontrollgruppe – Effekte tw. statistisches Artefakt? |
| Troeung et al. 2014 | teilrandomisierte Studie mit Wartekontrollgruppe, N=18 | Gruppe á 7 bzw. 4 Personen, 8 wöchentliche Sitzungen á 120 min | Depressive oder Angststörung lt. DSM IV | KVT, PE, Entspannungstraining, kognitive Therapie, Problemlösen, Verhaltensaktivierung | Reduktion Depression (DASS-D -23%, d=1,12) und Angst (DASS-A, -30%, d=0,89), Besserung depressiver und ängstlicher Kognitionen | 1 und 6 Monate, weitere Verbesserungen in der Interventionsgruppe, kein Vgl. mehr mit Kontrollgruppe | 11% Dropout, erste Phase randomisiert, dann wg. Rekrutierungsproblemen alle in Intervention |

BAI=Beck Anxiety Inventory; BDI=Beck Depression Inventory; DASS-A=Depression, Anxiety and Stress Scale-Subscale Angst; DASS-D= Depression, Anxiety and Stress Scale-Subscale Depression; DSM IV= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV; GDS=Geriatric Depression rating Scale; HAMD=Hamilton Rating Scale for Depression; KVT=Kognitive Verhaltenstherapie; MW=Mittelwert; PE=Psychoedukation; STAI=State Trait Anxiety Inventory

2 Ziel der Arbeit

2.1 Problemstellung

Wie unter 1.2 dargestellt besteht trotz deren weitreichender individualpsychologischer und gesundheitsökonomischer Konsequenzen eine Unterversorgung der IPS-D und bei suboptimaler Wirksamkeit und Evidenzbasierung somatischer Therapieverfahren großer Optimierungsbedarf bezüglich der Entwicklung und Wirksamkeitsprüfung psychosozialer Interventionen.

Es besteht die Notwendigkeit für eine spezialisierte Versorgung, da die IPS-D viele Besonderheiten gegenüber primären depressiven Störungen und eine breite interindividuelle Variabilität aufweist, niedergelassene Psychotherapeuten sich aber zumeist nicht mit dem Krankheitsbild auskennen. Des Weiteren ist die Zugänglichkeit psychosozialer Angebote für IPS-Patienten ausbaufähig, die Schwelle für eine ambulante oder stationäre Psychotherapie hoch. Letztere stellen zudem für Patienten und Behandler eine Intervention mit hohem Aufwand dar. Weiterhin sollten psychosoziale Hilfen für Patienten mit IPS-D zeitnah und unkompliziert verfügbar sein, um eine Chronifizierung der Problematik mit negativen Konsequenzen zu vermeiden.

2.2 Forschungsziele

Auf Basis der geschilderten Ausgangslage sollte in dieser Arbeit im ersten Schritt eine spezialisierte, leicht implementierbare, ökonomische und niederschwellige, breit zugängliche psychoedukative Gruppenintervention zur Behandlung der IPS-D entwickelt werden. Hierfür wurde auf Basis der Literatur auf Bausteine bereits entwickelter psychologischer Programme zum Umgang mit dem IPS sowie auf Elemente der Psychoedukation und KVT bei primären depressiven Störungen unter Berücksichtigung von IPS-spezifischen Besonderheiten zurückgegriffen. Mit Hilfe der Intervention sollte die Wirkung der IPS-Erkrankung als depressiogener Stressor abgemildert, soziale Unterstützung erhöht, aktives Coping und eine internale Kontrollüberzeugung befördert werden und damit alle psychosozialen Faktoren, welche die IPS-D begünstigen adressiert werden. Die entwickelte Intervention wird im Kapitel 3.1 näher beschrieben.

Im zweiten Schritt sollte die entwickelte Intervention an einer Stichprobe von Patienten mit IPS-D qualitativ hinsichtlich Durchführbarkeit, Akzeptanz und subjektiven Nützlichkeit überprüft werden. Hierzu sollten Fragebogendaten zu organisatorischen Gesichtspunkten, zur Verständlichkeit und zur von den Patienten wahrgenommenen Nützlichkeit des Programms ausgewertet werden. Dies dient auch der Identifikation von

besonders sinnvollen bzw. verbesserungswürdigen Elementen. Des Weiteren sollte quantitativ geprüft werden, ob sich die depressive Symptomatik nach der Teilnahme am Gruppenprogramm im Vergleich zu einer Wartekontrollgruppe signifikant reduziert. Hierzu sollten Fremd- und Selbstevaluationsinstrumente der Depressivität sowie ergänzend Instrumente zur Erfassung der wahrgenommenen Lebensqualität, des Gesundheitszustandes und Funktionsniveaus zum Einsatz kommen. Diese werden unter 3.4 dargestellt. Ferner sollen explorativ mögliche Moderatorvariablen auf den Interventionseffekt ermittelt werden. Aus den Studienergebnissen sollten Aussagen zur Effektivität und Optimierungsmöglichkeiten des Gruppenprogramms abgeleitet werden, mit Blick auf eine mögliche Weiterentwicklung und weiterführende Untersuchungen. Perspektivisch stellt sich die Frage der Integration psychologischer Angebote in ein ganzheitliches Behandlungskonzept des IPS, zu deren Beantwortung mit dieser Arbeit ein Beitrag geleistet werden soll.

2.3 Forschungshypothesen

Um die beschriebenen Forschungsziele zu erreichen, werden im Folgenden Forschungshypothesen aufgestellt. Allgemein wird davon ausgegangen, dass das Gruppenprogramm durchführbar, subjektiv hilfreich und wirksam ist. Allen Forschungshypothesen mit Ausnahme von a) ist gemeinsam, dass sie sich auf die Teilnehmer der Interventionsgruppe (IG) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (KG) unmittelbar postinterventionell (Testzeitpunkt T2) und nach weiteren sechs Monaten (T3) beziehen, im Sinne von $\Delta IG > \Delta KG$. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um Zeit- und Testeffekte sowie die Spontanremissionsrate zu kontrollieren.

- a) Das Gruppenprogramm erweist sich als durchführbar und wird von den Teilnehmern als hilfreich erlebt. Dies ergibt die qualitative Auswertung der Fragebögen zu den einzelnen Sitzungen sowie zum gesamten Programm.
- b) Es wird postuliert, dass das Ausmaß depressiver Symptomatik in der IG im Vergleich zur KG signifikant reduziert wird. Das primäre Outcome-Maß ist hierbei die MADRS, des Weiteren soll explorativ auch die mittels GDS erfasste depressive Symptomatik überprüft werden.
- c) Es wird postuliert, dass sich das subjektive Belastungserleben der Patienten in der IG im Vergleich zur KG reduziert. Zur Überprüfung soll der Belastungsfragebogen für IPS-Patienten (BELA) ausgewertet werden.

- d) Es wird postuliert, dass sich der wahrgenommene psychische Gesundheitszustand der Teilnehmer der IG im Vergleich zur KG bessert. Hierfür soll eine visuelle Analogskala (VAS) zum subjektiven psychischen Gesundheitszustand ausgewertet werden.

Das zur Überprüfung der Hypothesen entwickelte Studiendesign und die Erhebungsinstrumente werden unter 3.2 bzw. 3.4 detailliert beschrieben.

3 Methoden

In diesem Kapitel wird zunächst die Entwicklung der Intervention beschrieben. Es folgt eine Beschreibung des Studiendesign, der Stichprobenziehung, aller verwendeten Erhebungsinstrumente, des praktischen Ablaufs der Studie sowie der statistischen Auswertung. Die Untersuchungsmethoden wurden vor Studienbeginn in einem Studienprotokoll festgehalten, welches der Ethikkommission der TU Dresden zur Begutachtung vorgelegt wurde.

3.1 Darstellung der Intervention

3.1.1 Indikation

Das Gruppenprogramm „Psy-Pro“ ist als niederschwellige psychoedukative Intervention für Patienten mit IPS konzipiert, die unter *leichten bis mäßigen depressiven Symptomen* leiden und diese als belastend erleben, aber keine vollumfängliche PT benötigen, eine solche ablehnen oder aufgrund langer Wartezeiten und weiter Zufahrtswege schwer Zugang haben. Es wurde nicht a priori zwischen depressiven Symptomen als Reaktion auf die Erkrankung, im Rahmen einer bereits vorher bestehenden depressiven Störung oder als neurobiologisch bedingtes Symptom des IPS unterschieden. Diese Unterscheidung ist im Einzelfall schwer zu treffen und, wie geschildert, umstritten. Die Eignung des Programms für Patienten mit schwerer Depression, wahnhaften oder stuporösen Symptomen konnte nicht überprüft werden, da in diesem Fall entsprechend der S3-Behandlungsleitlinie eine Kombinationsbehandlung aus Psychopharmakotherapie und PT angeraten ist (DGPPN, et al., 2009), deren fachgerechte Durchführung im Rahmen der Studie nicht möglich war. In diesen Fällen wären die Patienten entsprechend aufgeklärt und einer fachgerechten Behandlung zugeführt wurden, bei keinem der gescreenten Patienten wurde jedoch Entsprechendes festgestellt. Ebenso wurde die Eignung für Patienten im fortgeschrittenem Erkrankungsstadium (H&Y IV-V) in dieser Untersuchung nicht überprüft, da eine regelmäßige Teilnahme im Studiensetting nicht möglich erschien. Das Programm ist nicht für Patienten mit schweren kognitiven Defiziten geeignet. Es wurden jedoch die in Kapitel 2.3.4.2 dargestellten nötigen Anpassungen vorgenommen, um in Anbetracht der weiten Verbreitung leichter kognitiver Defizite bei IPS eine möglichst breite Zugänglichkeit des Programms zu erreichen.

Das Psy-Pro-Programm wurde für das *ambulante Setting* konzipiert. Prinzipiell ist auch eine Durchführung im stationären Setting denkbar, z. B. in Rehakliniken. In diesem Fall

könnten auch schwer betroffene Patienten erreicht werden. Da psychologische Interventionen neben dem Verständnis intrapsychischer und interpersoneller Prozesse immer auf Verhaltensänderung abzielen, spielt die Motivation zur Teilnahme eine wichtige Rolle für den Erfolg. Alle Teilnehmer sollten aus eigenem Antrieb und nicht auf den Druck von Dritten an dem Programm teilnehmen.

3.1.2 Behandlungsformat

Es wurde ein *psychologisch-psychoedukatives Programm* konzipiert. Dieses wurde in der neurologischen Fachambulanz für Bewegungsstörungen des Universitätsklinikums C. G. Carus Dresden angeboten, wodurch ein leichter Zugang für IPS-Patienten gewährleistet ist. Das Programm arbeitet mit psychologischen Mitteln, stellt jedoch keine PT dar, es wird z. B. auf die Erarbeitung eines individuellen Störungsmodells und individueller, konkreter Ziele verzichtet. Stattdessen ist der Charakter vorwiegend psychoedukativ und auf Erfahrungsaustausch ausgerichtet. Dieses Format wurde gewählt, um Vorbehalte der Patienten zu reduzieren und die leichte Durchführbarkeit zu ermöglichen. In diesem Sinne wurden unter der Einbeziehung des Erlebens und von Beispielen der Teilnehmer Informationen zu IPS-D und Strategien zur Bewältigung vermittelt, Übungen und Diskussionen durchgeführt (siehe 3.1.3).

Für eine Durchführung in der *Gruppe* sprachen folgende Argumente: Dies ist zum einen ökonomischer als im Einzelsetting. Die Gruppe bietet zum Anderen per se vielfältige Beispiele aus dem Leben der Betroffenen zur Veranschaulichung und somit Möglichkeiten des Modelllernens: Mitpatienten sind ein glaubhafteres Modell als ein junger, gesunder Therapeut (Fiedler, 2005). Einige Techniken, wie Rollenspiele und Diskussionen können nur in Gruppen durchgeführt werden. Zudem kann die Gruppe als „Schicksalsgemeinschaft“ Hoffnung vermitteln, das eigenen Erleben validieren, emotional entlasten und dem Austausch von Informationen, Problemen und Lösungen dienen (Yalom, 2010). Die Kontakte zu Gleichbetroffenen sind insbesondere bei dem häufigen sozialen Rückzug und sozialer Unsicherheit von IPS-Patienten von großem Wert. Die Gruppe kann zudem als Experimentierfeld des zwischenmenschlichen Umgangs genutzt werden, was insbesondere im Modul „Soziale Kompetenz“ (siehe 3.1.3) zum Tragen kommt. Die Nachteile des Gruppensettings bestehen darin, dass auf den Einzelnen nicht so intensiv eingegangen werden kann (Zielke, 1994).

Es wurde das Format einer *geschlossenen Kleingruppe* mit 4-6 Teilnehmern gewählt. Bei dieser Teilnehmerzahl ist es gut möglich, jeden zu berücksichtigen und ihm die Möglichkeit zu geben, sich aktiv einzubringen. Die Durchführung von Diskussionen und Übungen ist bei geringerer Teilnehmerzahl schlechter praktikabel. Bei größerer Teil-

nehmerzahl hingegen kann die Situation Einzelne überfordern und ruhige oder schwer betroffene, langsamer Teilnehmer untergehen. Eine geschlossene Gruppe ist zum einen sinnvoll, da die Sitzungen aufeinander aufbauen und jeweils vorangegangene Hausaufgaben aufgegriffen werden. Zum anderen lässt sich der angestrebte Erfahrungsaustausch in einer vertrauensvollen Atmosphäre leichter verwirklichen.

Es wurde kein Einfluss auf die *Homo- bzw. Heterogenität* der Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht und IPS-Schwere genommen. Beides kann Vor- und Nachteile haben: in einer heterogenen Gruppe kann die Situation eines schwer Betroffenen für leicht Betroffene demoralisierend wirken. Andererseits können jedoch schwer Betroffene auch als Modell für konstruktive Anpassungsprozesse dienen und selbst diesen Erfahrungstransfer positiv erleben. Des Weiteren kann zwar es für Jüngere, Berufstätige schwierig sein, sich mit berenteten Patienten über Alltagsbelastungen auszutauschen. In diesen Differenzen liegt jedoch wiederum die Chance, die im Programm vorgestellten Bewältigungsmechanismen jenseits der konkreten Problemlage in ihrem Prinzip zu verstehen und somit auch für zukünftige Belastungen anwenden zu können.

Es fanden *neun wöchentliche Treffen* statt. Dieser relativ geringe Umfang wurde neben ökonomischen Gründen gewählt, um die zumeist ohnehin durch vielfältige Termine belasteten und teilweise in der Mobilität eingeschränkten Patienten nicht zu stark zu strapazieren. Bei Bedarf kann die Anzahl der Treffen erhöht werden. Die Sitzungsdauer von 90 Minuten mit einer ca. fünfminütigen Pause wurde gewählt, um sinnvolle Informationseinheiten vermitteln und Übungen durchführen zu können, ohne die Ausdauer und Konzentrationsfähigkeit der Patienten zu überfordern. Um eine Teilnahme auch für berufstätige oder Begleitung benötigende Patienten zu ermöglichen, wurden die Treffen in den späten Nachmittagsstunden durchgeführt.

Das Programm wurde *ohne die Beteiligung von Angehörigen* konzipiert. In dem angestrebten zeitlichen Rahmen erschien es nicht sinnvoll möglich, die Angehörigen für die Patienten gewinnbringend einzubeziehen. Die Einbeziehung von Angehörigen bringt eine erhebliche Steigerung des organisatorischen Aufwandes mit sich, zumal diese altersentsprechend zum Teil selbst durch gesundheitliche Probleme belastet sind. Die Reduktion des Belastungserlebens der Angehörigen selbst war nicht Ziel des Programms. Im Raum Dresden existieren mehrere entsprechende Selbsthilfegruppen.

Optimaler Weise werden die Gruppentreffen von zwei Psychologen unter regelmäßiger Inter- oder Supervision durchgeführt. So kann sich eine Person auf die Vermittlung von Inhalten und Übungen konzentrieren und die andere auf gruppendynamische Prozesse achten, sich als Interaktionspartner in Rollenspielen zur Verfügung stellen und Schreibarbeiten übernehmen.

3.1.3 Inhalte und Aufbau

Die Inhalte und *didaktischen Prinzipien* des Gruppenprogramms Psy-Pro sind der PE und der KVT bei primären depressiven Störungen entlehnt (Pitschel-Walz, et al., 2003; Schaub, et al., 2006). Die zur Verwendung kommenden Methoden wurden dabei mit IPS-bezogenen Inhalten gefüllt (z. T. in Anlehnung an Leplow, 2006; Macht und Ellgring, 2003 und Ellgring et al., 2006). Das Programm ist in drei Module unterteilt: „Handeln“, „Denken“ und „Soziale Kompetenz“. Zunächst erfolgte eine allgemeine psychoedukative Einführung zu Belastungen und depressiven Symptomen bei IPS. Es wurden wechselseitige Zusammenhänge zwischen Handeln, Denken, Fühlen und körperlichem Befinden erarbeitet und mit ihnen auch Möglichkeiten der positiven Einflussnahme. Dies wurde durch die „Spirale ins Schneckenhaus“ verdeutlicht, eine Verselbstständigung von negativen Gedanken, Vermeidungsverhalten, schlechtem körperlichem Befinden und gedrückter Stimmung bis hin zur Depression. Als Kontrast wurde eine positiv-Spirale aus motivierenden Gedanken, angenehmen Aktivitäten, körperlichem Wohlbefinden und positiver Stimmung erarbeitet.

Auf dieser Grundlage wird im ersten *Modul „Handeln“* die Notwendigkeit zur Planung angenehmer Aktivitäten abgeleitet und deren konkrete Umsetzung geplant: Es wird angenommen, dass Verstärkerverlust bei IPS-D eine große Rolle spielt. Durch zunehmende körperliche Einschränkungen und den Rückgang sozialer Kontakte beispielsweise durch das Ausscheiden aus dem Berufsleben gehen ehemals Freude und Identität stiftende Faktoren verloren, neue Belastungen kommen hinzu. Dies erfordert die flexible Anpassung von Gewohnheiten und gegebenenfalls Lebenszielen und das Erschließen neuer, erfüllender, als angenehm erlebter Tätigkeiten und Rituale, wie z. B. die Betreuung eines Enkels oder für sich selbst Blumen zu kaufen (z.B. nach Hautzinger, 2003). Durch Schwankungen der Beweglichkeit im Tagesverlauf werden Aktivitäten zusätzlich erschwert. Es besteht das Risiko von Überforderung und Unzufriedenheit mit entsprechenden Konsequenzen für Antrieb und Stimmung. Den Patienten wurde eine Liste möglicher angenehmer Aktivitäten zur Auswahl vorgelegt und um gezielte Fragen nach als angenehm erlebten Orten, Personen und Tätigkeiten ergänzt. Sie wurden angeleitet, gezielt und konkret neue oder wiederbelebte, persönlich angenehm erlebte Tätigkeiten unter Berücksichtigung der Rahmenbedingungen mittels Wochenplan zu planen. Insbesondere wurde darauf geachtet, sich auch scheinbare Kleinigkeiten, wie z. B. ein Kompliment zu machen oder Vögel zu beobachten, bewusst vorzunehmen. Außerdem wurden die Patienten angeleitet, sich selbst nach strapaziösen Ereignissen bzw. als Gegenpol zu Belastungen zu belohnen. Die Umsetzung wurde nach einer Woche Erprobung mit den Patienten diskutiert, Optimierungsmöglichkei-

ten besprochen und die selbstständige Fortführung angeregt. Abschließend wurde eine kurze Einführung zu Entspannungsverfahren und gegeben (z.B. Progressive Muskelrelaxation nach Jacobsen, 1990). Diese können Stresssymptomatik reduzieren, das Einschlafen erleichtern oder in Phasen schlechter Beweglichkeit etwas Angenehmes ermöglichen. Für die Erlernung eines Entspannungsverfahrens ist kontinuierliches Üben erforderlich, was im Rahmen dieser Studie nicht geleistet werden konnte.

Im zweiten *Modul „Denken“* wurde der Einfluss positiver bzw. negativer Gedanken auf das Befinden thematisiert. Es wird davon ausgegangen, dass IPS das Erleben von Hilflosigkeit sowie „realistische“ negative Gedanken begünstigt. Diese bieten Nährboden für negative Verzerrungen und eine einseitige Betrachtung der eigenen Person, Zukunft und der Umwelt und können so aufrechterhaltender oder verstärkender Faktor der IPS-D sein. Das Ziel des Moduls ist, die Patienten für die Wahrnehmung negativer Gedanken bzw. Bewertungen zu sensibilisieren. Nach deren Beobachtung und Protokollierung wurde an Beispielen der Teilnehmer erarbeitet, dass nicht Ereignisse an sich, sondern deren Bewertung die Stimmung beeinflussen. Anschließend wurden die Patienten angeleitet zu hinterfragen, ob es für ihre negative gedankliche Bewertung Alternativen gibt. Hierbei wurden insbesondere die Nützlichkeit und Zielgerichtetheit sowie „Beweise“ für die negative Betrachtungsweise analysiert. Die Patienten wurden bei der Suche nach alternativen Bewertungen unterstützt und die Auswirkungen auf Wohlbefinden und Stimmung analysiert (sog. ABC-Modell; Beck, et al., 1992; Ellis, 1993). Wichtig ist eine Abgrenzung zu phrasenhaftem „positivem Denken“, da die Patienten sich sonst angesichts realer Belastungen unverstanden fühlen. Inhaltlich wurde verstärkt auf IPS-assoziierte Themen wie Scham, die Krankenrolle und Zukunftssorgen eingegangen. Da selbstabwertende, kritische Gedanken zu stressbedingter Symptomaggravation führen können, wurden mit den Patienten motivierende Selbstinstruktionen erarbeitet, die bei der Bewältigung schwieriger Situationen unterstützen können, indem sie Motivation und Selbstbewusstsein vermitteln. Den Teilnehmern wurde in diesem Modul die Entscheidung überlassen, ob sie das Beschriebene weiter üben oder Strategien zur Distraction bei anhaltendem Gedankenkreisen erlernen möchten. Unter diesen fanden sich klassische kognitive Techniken wie „Gedankenstopp“ und „Klagestunde“ sowie ressourcenaktivierende Techniken (z. B. nach Flückiger and Wüsten, 2009) wie das Notieren von Dingen, „auf die man im Leben stolz ist“ oder „die heute schön waren“.

Das dritte *Modul* umfasste Informationen und Übungen zu „*Sozialer Kompetenz*“. Durch die Sichtbarkeit der Erkrankung, die Notwendigkeit der Kommunikation über die sie und ihre Folgen, die Veränderung von Rollen und den Rückgang des mimischen

Ausdrucksvermögens sind Menschen mit IPS besonderen Schwierigkeiten im zwischenmenschlichen Kontakt ausgesetzt. Zudem gilt es, zwischenmenschliche Kontakte als wichtige Verstärker aufrecht zu erhalten, zu pflegen oder neu aufzunehmen. Nach der gemeinsamen Erarbeitung inhaltlicher und formaler Aspekte sozial kompetenten Verhaltens wurden Strategien zur Vor- und Nachbereitung schwieriger zwischenmenschlicher Situationen erarbeitet. Hierbei wurden die Techniken der positiven Selbstinstruktion und Selbstbelohnung wieder aufgegriffen. Anschließend wurde das Gelernte in Rollenspielen und Diskussionsrunden anhand eigener Beispiele erprobt, diskutiert und die Anwendung im Alltag vorbereitet. Dabei wurden auch die Rolle von Vermeidung und die eigene Wirkung auf Andere thematisiert.

Zum *Abschluss* wurden die Inhalte des Programms kurz wiederholt und die Patienten angeregt, sie anhand persönlicher Relevanz und Nützlichkeit zu reflektieren. Des Weiteren wurden Literatur und weiterführende Therapieangebote genannt. Als ressourcenaktivierende Technik wurde jedem Patienten ein symbolischer Koffer mit guten Wünschen seiner Mitstreiter für den weiteren „Lebensweg mit James Parkinson“ gepackt. Tabelle 2 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Inhalte der Gruppentreffen. Alle verwendeten Materialien können im Anhang eingesehen werden.

Bei der *Durchführung* der Intervention wurde auf Strukturiertheit und einen immer etwa gleichen Ablauf der Sitzungen geachtet: Überblick über die Sitzungsinhalte, Wiederholung und Besprechen der Hausaufgaben, theoretische Informationsvermittlung, praktische Übungen und die Vergabe von Hausaufgaben mit Ausblick auf die nächste Sitzung. Letztere dienen der Festigung und Förderung des Alltagstransfers. Zentrale Punkte wurden mehrfach wiederholt und zusammengefasst, als Gedächtnisstützen wurden Arbeitsblätter ausgehändigt. Neben der reinen psychoedukativen Wissensvermittlung wurde Wert auf Interaktivität gelegt, die Kenntnisse und Erfahrungen der Teilnehmer so häufig wie möglich einbezogen. Dies erhöht die affektive Beteiligung, welche eine besseres Verständnis und Verankerung des Gelernten fördert. Es wurden verschiedene Methoden wie Informationsvermittlung, Übungen, Gedankenexperimente, Rollenspiele und Diskussionen genutzt und visuelle sowie auditive Hilfen zur Veranschaulichung in Form von Flipchart, Informationstexten und Arbeitsblättern verwendet. Ziel war eine eigenverantwortliche Umsetzung des Vermittelten. Es sollten möglichst alle Teilnehmer angesprochen und einbezogen werden, wobei selbstverständlich das Prinzip der Freiwilligkeit galt und keiner zur aktiven Beteiligung verpflichtet wurde. Auf Fachjargon und pathologisierende Begriffe wurde verzichtet. Stattdessen wurde durch die Nutzung der Lebenserfahrung der Patienten sowie gezieltes Ansprechen von positiven Aspekten und Kompetenzen eine Stärkung vorhandener Ressourcen angestrebt.

Tab. 2: Inhalte der einzelnen Gruppentreffen

| Treffen Nr. | Inhalte |
|----------------|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Einführung / Übersicht über das Programm, Kennenlernen • Zusammenhang zwischen Depressivität und IPS • Psychische Belastungen durch die Erkrankung, „Spirale ins Schneckenhaus“ ❖ Hausaufgabe: Protokoll Beweglichkeit und Müdigkeit |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhänge zwischen Bereichen Denken, Fühlen, Handeln, Körper • Modul „Handeln“: <ul style="list-style-type: none"> • die Bedeutung angenehmer Aktivitäten • Ressourcenaktivierung ❖ Hausaufgabe: Liste angenehmer Aktivitäten und Fragen dazu |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Angenehme Aktivitäten konkret planen: <ul style="list-style-type: none"> • Wochenplan unter Berücksichtigung von Pflichten, Beweglichkeit und Möglichkeiten • Einführung und Übung Entspannungstechniken ❖ Hausaufgabe: Wochenplan umsetzen und Stimmungsprotokoll führen |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung Wochenplan • Modul „Denken“: <ul style="list-style-type: none"> • Gedankenexperiment / die Wirkung negativer Gedanken ❖ Hausaufgabe: Selbstbeobachtung der Gedanken |
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> • Gedanken verändern lernen I: <ul style="list-style-type: none"> • Erarbeitung des ABC-Modells anhand eines Patientenbeispiels • kritische Prüfung negativer Gedanken, Suche nach hilfreicheren Alternativen und positiven Selbstanweisungen ❖ Hausaufgabe: ABC-Technik im Alltag anwenden |
| 6 | <ul style="list-style-type: none"> • Gedanken verändern lernen II: <ul style="list-style-type: none"> • Vertiefung des ABC-Modells <u>ODER</u> Techniken zur Distraction und Ressourcenaktivierung ❖ Hausaufgabe: Erprobung der erlernten Techniken |
| 7 | <ul style="list-style-type: none"> • Modul „Soziale Kompetenz“: Was ist das? <ul style="list-style-type: none"> • inhaltliche und formale Merkmale • Bedeutung für IPS-Patienten, z.B. krankheitsbezogene Kommunikation • Vor- und Nachbereitung schwieriger sozialer Situationen ❖ Hausaufgabe: Vorbereitung zur Bewältigung eines persönlichen zwischenmenschlichen Problems |
| 8 | <ul style="list-style-type: none"> • Übungen zu sozial kompetentem Verhalten in schwierigen Situationen <ul style="list-style-type: none"> • z. B. Gefühle ausdrücken, Sorgen ansprechen, Bedürfnisse äußern ❖ Hausaufgabe: Anwendung auf ein persönliches zwischenmenschliches Problem |
| 9 | <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholung der wesentlichen Inhalte und Reflektion • Ausblick: Literatur und Therapieangebote • Verabschiedung, „Koffer packen“ |

3.2 Untersuchungsdesign

Zur Überprüfung der Durchführbarkeit, Akzeptanz und Wirksamkeit der entwickelten Intervention wurde eine unizentrische, raterverblindete psychologische Interventionsstudie mit KG und kontrollierter Randomisierung geplant und durchgeführt. Es erfolgte eine randomisierte Zuweisung der Teilnehmer zu IG und KG nach entsprechend der IPS-D-Schwere stratifizierten Paaren. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um bei relativ geringer Stichprobengröße gleiche Ausgangsmittelwerte und -Standardabweichungen des primären Outcome-Maßes MADRS zu gewährleisten. Dies ist für die Berechnung der Effektstärke und unter Berücksichtigung des Ausgangswertgesetzes von Wilder (1967) sinnvoll, wonach das Änderungspotential vom Ausgangswert abhängt. Die Rekrutierung geeigneter Patienten erwies sich als schwierig, da häufig Mobilitätseinschränkungen, kognitive Defizite oder gesundheitliche Probleme eine Teilnahme verhindern. Aus diesen Gründen konnte die angestrebte Fallzahl (siehe 3.3) nicht in einer mit einer hohen Durchführungs- und Datenqualität vereinbaren Zeitspanne erreicht werden. Es wurde daher entschieden, Teilnehmer der KG der ersten beiden konsekutiven Untersuchungsdurchgänge nach deren Abschluss in die IG des dritten Durchgangs hineinrotieren zu lassen, sofern die Patienten dies wünschten und die Daten auszuwerten, sofern die Ein- und Ausschlusskriterien dies ermöglichten. Ihnen wurden im Sinne der genannten Stratifizierung Partner mit etwa gleichen MADRS-Werten in der KG zugeordnet. Somit wurde ein mehrfaktorieller Versuchsplan mit zwei Faktorstufen (IG/KG) und drei Messzeitpunkten mit abhängigen Stichproben und Stichprobenziehung mit Zurücklegen umgesetzt. Letzteres beschreibt die zweifache Untersuchung und Auswertung der Patienten, die zunächst der KG zugeordnet wurden und später an der IG teilnahmen und erfordert Berücksichtigung bei der statistischen Auswertung.

3.3 Stichprobe

Um eine hinreichend genaue Überprüfung der Wirksamkeit der Intervention zu ermöglichen, erfolgte eine Kalkulation des zu untersuchenden Stichprobenumfangs, welche jedoch aufgrund der spärlichen Datenlage nur heuristisch erfolgen konnte: Für den geplanten Versuchsplan und bei einem α -Fehlerniveau von $p=0,05$, einer Teststärke von $1-\beta=80\%$ und dem antizipierten mittleren Effekt von $d=1,0$ (Mittelwert $MADRS_{Prä}=20$, $MADRS_{Post IG}=10$, $MADRS_{Post KG}=17$) ist die optimale Stichprobengröße $N=14$ je Gruppe (Bortz and Döring, 2006). Bei einer antizipierten Dropoutrate von bis zu 30% in der Interventionsgruppe (IG) und bis zu 10% in der Kontrollgruppe (KG) müssen 34 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, 18 davon in die IG und 16 in die KG.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 3 entnehmbar. Die Auswahl der Patienten wurde möglichst wenig eingeschränkt, um eine hohe Repräsentativität der Untersuchung und höhere Fallzahlen zu erreichen. Der konkrete Ablauf der Stichprobenziehung sowie der Stichprobenfluss sind unter Punkt 3.5 beschrieben.

Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der PsyPro-IPS-Studie

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---|--|
| - Idiopathisches Parkinson-Syndrom nach UKBB - Kriterien | - schwere Depression, bei der sofortige medikamentöse Behandlung angezeigt ist (MADRS > 31 Punkte, Suizidalität, Stupor, Wahnideen) |
| - Männliche und weibliche Patienten | - Indikation zur unmittelbaren antidepressiven medikamentösen Behandlung, vom Prüfarzt festgestellt |
| - Ambulante Patienten | - Parkinson-assoziierte Demenz oder PANDA ≤ 14 Punkte |
| - Alter ≥ 45 Jahre und ≤ 80 Jahre | - H&Y- Stadium 4 und 5 |
| - H&Y- Stadium 1-3 | - Erfolgte THS |
| - Schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung des Patienten | - Patient ist nicht in der Lage ist, die ihm vorgelegten Fragebögen auszufüllen oder Fragen zu beantworten und/oder am Programm teilzunehmen |
| - Depressive Symptomatik klinisch relevanten Ausmaßes (MADRS > 13 Punkte) | - Teilnahme an einer Medikamentenstudie |
| - Keine oder stabile antidepressive Behandlung | |
| - Keine Indikation zu unmittelbarem Beginn einer antidepressiven medikamentösen Behandlung, vom Prüfarzt festgestellt | |

H&Y, Hoehn & Yahr-Skala; MADRS, Montgomery-Asberg Depression rating Scale; PANDA, Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; THS, Tiefe Hirnstimulation; UKBB, United Kingdom Brain Bank

3.4 Erhebungsinstrumente

3.4.1 Fragebögen zur qualitativen Evaluation

In einem ersten Schritt sollte die Evaluation hinsichtlich Durchführbarkeit, Akzeptanz und subjektiver Nützlichkeit evaluiert werden. Hierfür wurden Fragebögen zu den genannten Aspekten entwickelt, welche nach jeder Sitzung bzw. nach Abschluss der Intervention an die Teilnehmer ausgehändigt wurden. Es erfolgt eine Auswertung auf Einzelitemebene.

Zur *Evaluation der einzelnen Sitzungen* wurden den Patienten unmittelbar nach jeder Sitzung Fragebögen ausgegeben. Diese umfassten Fragen zu Verständnis bzw. Verständlichkeit (Was sind die wesentlichen Inhalte der heutigen Sitzung für Sie?, Wie gut konnten Sie sich auf die Darstellungen und Übungen konzentrieren?, Wie anschaulich und verständlich fanden Sie die Darstellungen?, Wie beurteilen Sie die Informationsmenge?) und zur wahrgenommenen Nützlichkeit (Welche der heutigen Informationen und Inhalte können Sie für sich nutzen? Als wie hilfreich haben Sie die heutige Sitzung erlebt?). Diese Fragen sollten neben dem Informationsgewinn auch zu einer tieferen Verarbeitung und Reflektion der Inhalte durch die Patienten beitragen. Die jeweils erste Frage hatte ein offenes Antwortformat, die anderen drei bzw. vier vorgegebene Antwortkategorien. Die Patienten wurden explizit gebeten, auch kritische Äußerungen zu tätigen, die Therapeutinnen signalisierten den Teilnehmern ferner, dass sie ihnen nicht über die Schulter schauen um sozial erwünschten Antworten entgegen zu wirken.

Am *Ende des Programms* wurden in gleicher Weise Fragen zu organisatorischen Aspekten (Wie beurteilen Sie die Anzahl / Häufigkeit der Treffen?), zur Verständlichkeit (Wie anschaulich und verständlich fanden Sie die Darstellungen?, Wie beurteilen Sie die Informationsmenge?), zur wahrgenommenen Nützlichkeit (Als wie hilfreich haben Sie das Gruppenprogramm erlebt?, Wie gut fühlen Sie sich informiert?, Konnten Sie ihr gewonnenes Wissen bereits im Alltag nutzen?) sowie zur differenziellen Bewertung des gesamten Programms (Was hat Ihnen besonders gefallen / nicht gefallen?, Welche Inhalten waren für Sie besonders hilfreich / weniger hilfreich?, Welche Verbesserungsvorschläge haben Sie?) gestellt. Diese Fragebögen wurden den Teilnehmern nach dem letzten Gruppentreffen mit nach Hause gegeben, um auch an dieser Stelle sozial erwünschten Antworten entgegen zu wirken.

3.4.2 Quantitative Instrumente zur Fremdevaluation

Die *MADRS* (Montgomery and Asberg, 1979) ist eine Fremdratingskala zur Einschätzung der Schwere depressiver Symptomatik und das primäre Outcomemaß. Sie umfasst 10 Items: 1. beobachtete Traurigkeit, 2. berichtete Traurigkeit, 3. innere Spannung, 4. Schlaflosigkeit, 5. Appetitverlust, 6. Konzentrationsschwierigkeiten, 7. Untätigkeit, 8. Gefühllosigkeit, 9. pessimistische Gedanken, 10. Selbstmordgedanken. Diese sind vom Untersucher nach unstandardisierter Befragung des Patienten und klinischem Eindruck siebenstufig zu beantworten. Jede zweite Antwortstufe ist zur Erleichterung der Einschätzung verbalisiert. In Abweichung zu Leentjens und Kollegen (2000; Cut-Off von 14/15) ermittelten Reijnders et al. (2010) an einer größeren Stichprobe einen optimalen Cut-Off von 13/14 für die IPS-D. Dieser wurde auch für die vorliegende Untersuchung gewählt. Eine Auslassung der somatischen Items ist möglich (Leentjens, et al., 2000). Die *MADRS* ist zur Beurteilung der Schwere depressiver Symptome gut geeignet, eine Diagnosestellung gemäß DSM erlaubt sie jedoch nicht. Eine Besserung um $\geq 50\%$ gilt als Therapieresponse, ein Punktwert von ≤ 10 als Remission (Hawley, et al., 2002), eine Verbesserung um zwei Punkte als Minimum klinischer Relevanz (MCIC; Duru and Fantino, 2008).

Die *UPDRS* (Fahn, 1987) zur Schweregradbeschreibung und zur Untersuchung des Verlaufs des IPS umfasst 42 Items in den vier folgenden Subskalen, die einzeln ausgewertet oder zu einem Summenwert der Krankheitsschwere zusammengefasst werden können:

- I Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
- II Aktivitäten des täglichen Lebens
- III Motorische Funktionen
- IV Komplikationen der Behandlung

Es kann ein Summenscore von 0 bis 199 Punkten erreicht werden, höhere Punktzahl entspricht höherer Schwere. Die Einschätzungen werden auf Grundlage klinisch-neurologischer Untersuchungen und Befragung des Patienten gewonnen.

Die Stadieneinteilung nach *Hoehn und Yahr* (H&Y) wird zur Beschreibung der Krankheitsprogression von IPS verwendet (Hoehn and Yahr, 1967), sie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Modifizierte Stufeneinteilung des IPS nach Hoehn & Yahr

| | |
|-------------|--|
| Stadium 0 | kein Hinweis auf Parkinson-Syndrom |
| Stadium 1 | einseitiger Befall |
| Stadium 1,5 | einseitiger und axialer Befall |
| Stadium 2 | beidseitiger Befall ohne Störung der Stellreflexe |
| Stadium 2,5 | beidseitiger Befall mit leichter Störung der Stellreflexe bei Retropulsion |
| Stadium 3 | beidseitiger Befall und posturale Instabilität bei erhaltener Unabhängigkeit |
| Stadium 4 | Patient benötigt Hilfe bei Verrichtungen des täglichen Lebens |
| Stadium 5 | pflegebedürftig, häufig rollstuhlpflichtig oder bettlägerig |

Das *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA; Kalbe, et al., 2008) ist ein IPS-spezifisches Verfahren zum Screening kognitiver Funktionen. Geprüft werden Paarassoziationslernen, Wortflüssigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, Arbeitsgedächtnis und verzögerter Abruf. Aufgrund der Ergebnisse ist eine vorläufige Einschätzung möglich, ob der Patient altersgemäße, leicht oder stark eingeschränkte kognitive Funktionen aufweist.

Das zweite eingesetzte Verfahren zum Screening kognitiver Fähigkeiten ist die *Mini Mental State Examination* (MMSE; Folstein and Folstein, 1990). Anhand von neun Aufgabentypen werden zentrale kognitive Funktionen überprüft: zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache, Lesen, Schreiben und visuo-konstruktive Fähigkeiten. Ein Ergebnis von weniger als 25 von 30 möglichen Punkten weist auf wahrscheinliche kognitive Beeinträchtigungen hin.

Um das generelle Funktionsniveau zu beschreiben wurde die *S&E-ADL-Skala* (Schwab and England, 1969). In zehn-Prozent-Schritten kann der Untersucher angeben, wie stark der Patient von anderen abhängig bzw. in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten eingeschränkt ist. 100% bedeuten keine Einschränkungen und völlige Unabhängigkeit, 0% Bettlägerigkeit und den Ausfall vegetativer Funktionen.

Zusätzlich werden *soziodemografische und anamnestische Daten* der Patienten erhoben. Hierzu wurde ein kurzer Fragenkatalog zusammengestellt.

3.4.3 Quantitative Instrumente zur Selbstevaluation

Die Kurzversion der *GDS* (Sheikh and Yesavage, 1986) wurde entwickelt, um mittels Selbstausskunft die Schwere depressiver Symptome bei Älteren zu ermitteln. Sie enthält keine somatischen Items und ist somit für IPS gut geeignet. Das Antwortformat ist

zweistufig, Werte ≥ 5 gelten als klinisch relevant, bei Werten über 10 ist von einer schweren Depression auszugehen.

Der *BELA* (Macht and Ellgring, 2003) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur differenzierten Erfassung der subjektiven psychosozialen Belastung. Er umfasst 34 Items, welche in Anlehnung an die in einer Befragung von über 300 Patienten ermittelten Quellen psychischer Belastung bei Parkinson den Bereichen Belastung durch körperliche, emotional-psychische und kognitive Symptome und durch soziale Aspekte zugeordnet werden können. Das Antwortformat ist vierstufig, es kann ein aggregierter Mittelwert von 0 bis 3 Punkten erreicht werden, ein höherer Wert entspricht dabei einer höheren subjektiven Belastung. Auch eine Auswertung der einzelnen Subskalen ist möglich. Um einige der messtheoretischen Probleme von Veränderungsmessung (siehe z. B. Bortz and Döring, 2006) zu umgehen, existieren zusätzlich zur Frage des absoluten momentanen Belastungsgrades postinterventionell zu beantwortende Fragen nach dessen relativer Veränderung. Das Antwortformat umfasst in fünfstufige Abstufung Antworten von „die Belastung hat sich deutlich verschlechtert“ bis zu „deutlich gebessert“.

Angelehnt an die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes in einer Skala zur Erfassung der Lebensqualität (EQ5D; Brooks and group, 1996) wurden *drei* VAS konstruiert, auf denen das psychische und das körperliche Wohlbefinden sowie in Analogie zur S&E-ADL das subjektive Funktionsniveau auf einer Skala von 0 bis 100 eingeschätzt werden soll. 0 entspricht dabei dem denkbar schlechtesten Zustand, 100 dem denkbar besten.

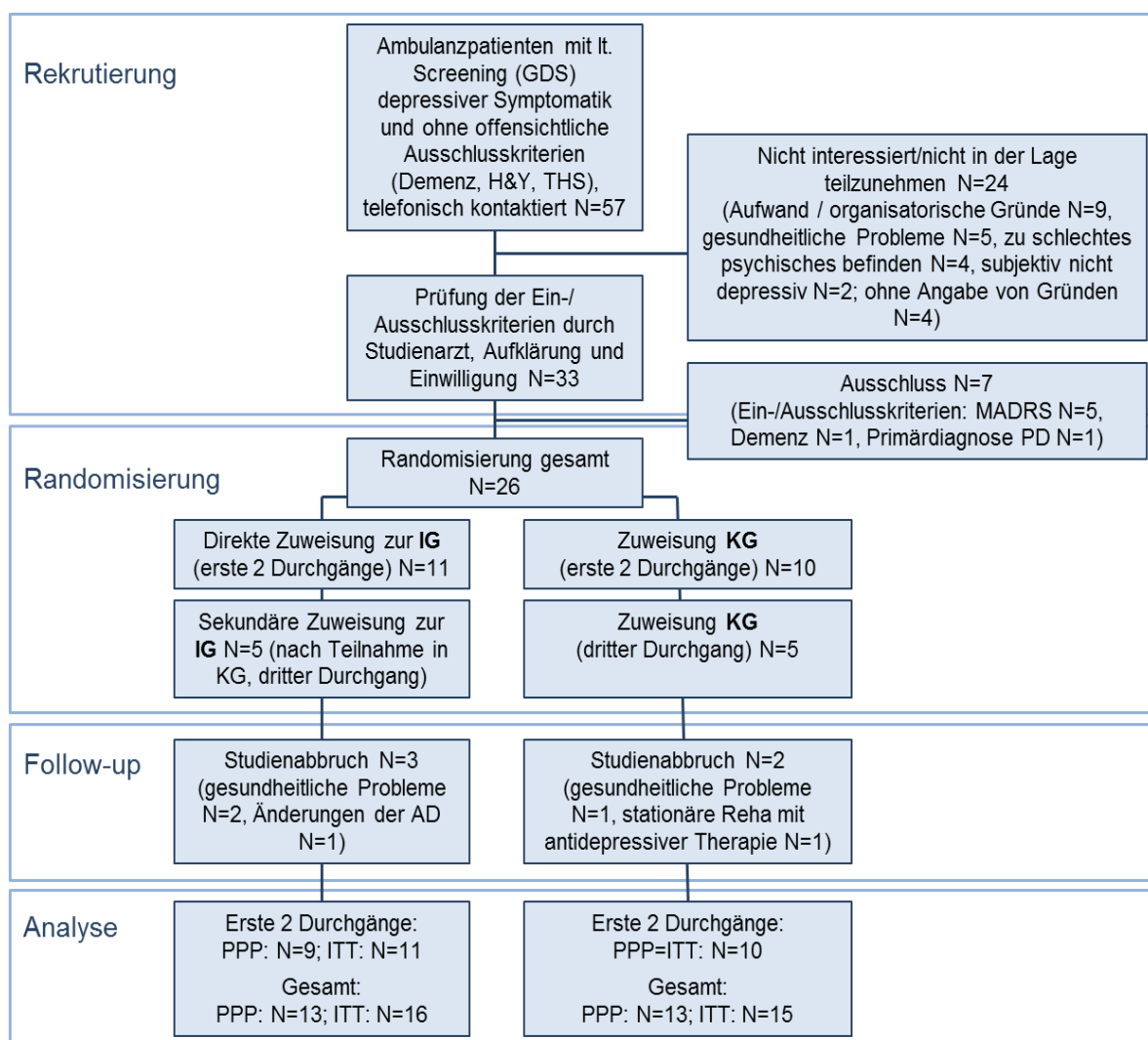
Der *PDQ-8* ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität (Jenkinson and Fitzpatrick, 2007). Er umfasst acht Items der Langversion PDQ 39, mit welchen jeweils einer der acht Bereiche gesundheitsbezogener Lebensqualität abgefragt werden: Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, Emotionen, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliche Beschwerden. Das Antwortformat ist fünfstufig. Zusätzlich zu einer Auswertung auf Einzelitemebene kann der Mittelwert des PDQ-8 berechnet werden, höhere Werte bedeuten schlechtere wahrgenommene Lebensqualität.

Alle selbst entwickelten bzw. modifizierten Untersuchungsinstrumente sind im Anhang einzusehen. Die Verwendung und Auswertung der VAS sowie des BELA hat explorativen Charakter.

3.5 Ablauf der Studie

Nach Entwicklung des Gruppenprogrammes wie unter 3.1 beschrieben, Erstellung des Versuchsplans und Stichprobenkalkulation wurde die Studie der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden vorgelegt und am 10.02.2011 von dieser positiv begutachtet (AZ: EK 190122011).

Über einen Zeitraum von 1,5 Jahren (02/2011-08/2012) wurden alle Patienten der Neurologischen Ambulanz der Universitätsklinikums C. G. Carus in Dresden, welche an einem gesicherten IPS leiden und in der zum Screening eingesetzten GDS ein Ergebnis über dem kritischen Wert von 4 Punkten erreichten nach Aktenlage auf Ein- und Ausschlusskriterien der Studie geprüft. Alle in Frage kommenden Patienten (N=57) wurden telefonisch kontaktiert und über die Studie informiert, bei Interesse wurden die Informationsunterlagen zugesandt und ein Termin zur Voruntersuchung vereinbart. Insgesamt wurden 33 Patienten in drei aufeinanderfolgenden Durchgängen, jeweils kurz vor Beginn des Interventionszeitraums, zur Voruntersuchung eingeladen. Bei dieser fand gemäß der Deklaration von Helsinki die ausführliche schriftliche und mündliche Aufklärung über Ziele, Inhalte und Ablauf der Studie, sowie bei schriftlicher Einwilligung, die vollständige Baseline-Untersuchung (T1) statt. Von den gescreenten Patienten konnten 26 in die Studie eingeschlossen werden, davon entfielen 21 auf die ersten beiden Untersuchungsdurchgänge. Die Zuweisung der Patienten zu IG bzw. KG erfolgte nach Bildung von Patientenpaaren mit gleichem MADRS-Wert per Los durch eine Studienschwester. Teilnehmern der KG wurde entsprechend der Ethikrichtlinien eine spätere Teilnahme an der Intervention angeboten. Fünf Patienten nahmen dieses Angebot wahr, somit wurden insgesamt 31 Fälle in die Untersuchung eingeschlossen. Zwei Teilnehmer der IG sowie einer der KG brachen die Studie ab, zwei weitere Teilnehmer wurden wegen Änderungen in der antidepressiven Therapie von der Analyse ausgeschlossen. Der Prozess der Stichprobenrekrutierung bis hin zur Analyse ist in Abbildung 2 ersichtlich. Da sich die Rekrutierung schwieriger gestaltete als erwartet, konnten die im Rahmen der Stichprobenkalkulation angestrebten Patientenzahlen nicht erreicht werden. Zudem wurden die Teilnehmer, welche zunächst an der KG und später an der IG teilnahmen in die statistische Auswertung einbezogen.



GDS, Geriatric Depression Rating Scale; H&Y, Hoehn- und Yahr-Skala; IG, Interventionsgruppe; ITT, Intent-to-treat; KG, Kontrollgruppe; PPP, per protocol Population; THS, Tiefe Hirnstimulation

Abb. 2: Flowchart der Stichproben-Ziehung

Jeweils ein bis zwei Wochen nach Randomisierung begannen die neun wöchentlichen Treffen der IG. Diese wurden von der Autorin durchgeführt und von einer weiteren Diplom-Psychologin begleitet. Im Anschluss an die jeweils 90-minütigen Sitzungen wurden die Patienten gebeten, oben beschriebene Evaluationsfragebögen auszufüllen. Durchschnittlich elf Wochen nach Baseline erfolgte die zweite Untersuchung (T2) durch einen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindeten, in der Durchführung von Studien sowie in der Behandlung der IPS-Erkrankung erfahrenen Arzt. Ein weiteres halbes Jahr später erfolgte die dritte Untersuchung (T3). Der Ablauf der Studienvisiten und die Zeitintervalle sind Tabelle 5 entnehmbar.

Tab. 5: Ablauf der Studienvisiten

| | Baseline T1 | Interventions- zeitraum | Follow-up T2 | Follow-up T3 |
|--|------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Woche 0 | 9 Wochen | Woche 10-12 | 6 Monate post T2 |
| Aufklärung und schriftliches Einverständnis | X | | | |
| Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien | X | | | |
| Soziodemografische Daten | X | | | |
| Kognition: PANDA , MMST | X | | | |
| Klinische Untersuchung: | | | | |
| H&Y | X | | X | X |
| UPDRS I-IV | X | | X | X |
| S&E-ADL | X | | X | X |
| Anamnese psych. Symptome | X | | X | X |
| Selbstevaluation: | | | | |
| GDS | X | | X | X |
| PDQ-8 | X | | X | X |
| VAS zu psychischem & körperlichem Befinden& ADL | X | | X | X |
| BELA | X | | X | X |
| ~ mit Veränderungs-Items | | | X | X |
| Fragebogen zur Evaluation: der Sitzungen des Programms | | X | X | |

BELA, Belastungsfragebogen für Parkinson-Patienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; H&Y, Hoehn&Yahr-Skala; MMST, Mini mental State Examination; PANDA, Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment; PDQ-8, Parkinsons disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des Täglichen Lebens; UPDRS, Unified Parkinsons Disease rating Scale; VAS, visuelle Analogskala

3.6 Statistische Auswertung

Die Dateneingabe und Aufbereitung erfolgte mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 23.0). Im Falle von Missings in Fragebögen wurden die fehlenden Items durch das arithmetische Mittel der Gesamtskala ersetzt, sofern deren Anteil unter 25% lag. Dieses Vorgehen reduziert zwar die Varianz der Antworten, maximiert aber die Anzahl auswertbarer Fälle und ist zulässig, sofern Missings unsystematisch verteilt sind. Die Patienten, welche die Studie abgebrochen haben bzw. wegen Verletzung des Studienprotokolls ausgeschlossen wurden (Abbildung 2), wurden in eine Intent-to-Treat- (ITT-) Analyse aufgenommen. Bei fehlenden Werten wurden hierbei gemäß dem in solchen Fällen üblichen last-operation-carried-forward- Vorgehen

Werte der letzten durchgeführten Untersuchung für die jeweiligen Messinstrumente verwendet.

Zunächst erfolgte die Deskription der Stichprobe. Für alle Gruppenvergleiche wurden t-Tests zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden metrischer Daten und Chi²-Tests bzw. F-Tests nach Fisher zur Prüfung von Unterschieden der Häufigkeitsverteilung kategorialer Daten berechnet. Für den Vergleich der Baselinedaten der gesamten IG und KG inklusive der zweifach allokierten Patienten wurde zur Berücksichtigung des komplexen Stichprobendesigns das SPSS-Zusatzmodul „Complex Samples“ verwendet. Zur Beschreibung der Durchführbarkeit, Akzeptanz und subjektiven Nützlichkeit der Intervention wurden die Antworten der Interventionsteilnehmer aller drei Untersuchungsdurchgänge deskriptiv ausgewertet.

Zur Testung der Hypothesen bezüglich der Wirksamkeit der Intervention wurden in einem ersten Schritt gemäß dem Studienprotokoll für die Teilnehmer der ersten zwei Untersuchungsdurchgänge Varianzanalysen mit Messwiederholung mit den Prüffaktoren Zeitpunkt (T1 vs. T2) und Gruppe (IG vs. KG) gerechnet und die Raten der Patienten mit Remission, Response und MCIC zwischen den Gruppen verglichen.

In einem zweiten Schritt wurden unter Berücksichtigung aller drei Untersuchungsdurchgänge inklusive der zweifach allokierten Patienten lineare kovarianzanalytische Modelle mit den Prüffaktoren Zeitpunkt (3; korreliert), Gruppe (2; teilweise korreliert), Durchgang (3; teilweise korreliert) und Ausgangswertadjustierung erstellt. Letztere erfolgte zur Erhöhung der internen Validität der Ergebnisse dieser Pilotstudie. Es wurde Compound Symmetry-Kovarianzstruktur gewählt, hierbei sind alle intraindividuellen Korrelationen und alle Varianzen identisch. Der Regressionskoeffizient des Ausgangswertes ermöglicht eine quantitative Abschätzung der interpersonellen Stabilität der jeweiligen Variable. Die Intraclasskorrelation (ICC) ermöglicht Aussagen zur intrapersonellen Stabilität der getesteten Variablen jenseits möglicher Interventionseffekte und erlaubt somit Aussagen zur deren Beeinflussbarkeit. In einem weiteren Schritt wurden mögliche Kovariablen auf den Interventionseffekt in die linearen Modelle eingeschlossen. Hierbei wurde ein einfaches hierarchisches Vorgehen gewählt, vom vollständigen Modell bis zum Endmodell wurde sukzessive immer jeweils eine Kovariable mit dem aktuell höchsten p-Wert eliminiert. Wenngleich die linearen Modelle das statistisch zutreffendste Vorgehen für das vorliegende Studiendesign darstellen, sind diese jedoch aufgrund des ungünstigen Verhältnisses von Versuchspersonen- und Variablenanzahl instabil und bedürfen einer Gültigkeitsprüfung. Der Vergleich von Respondern, Remissions- und MCIC-Raten erfolgte ebenfalls für diese Stichprobe, hier war die Berücksichtigung des komplexen Stichprobendesigns nicht möglich.

Für alle Berechnungen wurde ein α -Fehlerniveau von 5% gewählt. Multiple Mittelwertvergleiche erfolgten Tukey- bzw. Bonferroni-korrigiert. Die Berechnung von Effektstärken erfolgte nach Cohen (1988), wobei Effekte von d größer 0,2 als kleine, größer 0,5 als mittlere und größer als 0,8 als große Effekte gelten.

Die Berechnungen erfolgten hauptsächlich mit SPSS 23.0, die linearen Modelle wurden mit SAS 9.4 erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte in Diskussion mit und im Falle der linearen Modelle durch Prof. em. Dr. Rainer Koch, ehemals Institut für Medizinische Informatik und Biometrie.

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der PPP-Stichprobe berichtet, Unterschiede zur ITT-Stichprobe werden berichtet, sofern relevant, die Ergebnisse der ITT-Stichprobe sind darüber hinaus im Anhang einsehbar.

Es erfolgt zunächst eine Beschreibung der analysierten Stichprobe. Anschließend erfolgt die Beantwortung der Fragestellung: Zuerst werden die Patientenurteile hinsichtlich Durchführbarkeit, Akzeptanz und subjektiver Nützlichkeit dargestellt (Qualitative Evaluation). Anschließend erfolgt die Darstellung der quantitativen Interventionseffekte und die Prüfung der Hypothesen b) bis d). Dies erfolgt, ebenso wie die Stichprobendeskription, getrennt für die ersten zwei Untersuchungsdurchgänge mit der wie laut Studienprotokoll geplant zusammengesetzten Stichprobe sowie für die größere, gesamte untersuchte Stichprobe inklusive der zweifach allokierten Patienten (zuerst KG, dann IG). Für letzere schließt sich eine Beschreibung der Veränderung der einzelnen depressiven Symptome in IG und KG, Berechnungen zu möglichen Moderatorvariablen auf den Interventionseffekt und die Darstellung des Zusammenhangs der Patientenurteile mit den Interventionseffekten an. Letztgenannte Analysen werden wegen der höheren Aussagekraft einer größeren Fallzahl nur für die Gesamtstichprobe berichtet, da das komplexe Stichprobendesign in diesen Fällen statistisch-mathematisch wie auch inhaltlich keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

4.1 Beschreibung der Stichprobe

4.1.1. Erste 2 Durchgänge gemäß Studienprotokoll

4.1.1.1 Soziodemografische Variablen

Die untersuchten Patienten waren bei Studienbeginn im Mittel 64,1 Jahre alt. Es wurden etwa gleichen Teils Männer und Frauen untersucht, wobei in der IG tendenziell mehr Frauen vertreten waren (siehe Tabelle 6a). Die IG wies tendenziell im Mittel eine geringere Bildung auf, als die KG. Die meisten Teilnehmer wohnten mit dem Partner zusammen (78%) und nur ein geringer Teil war noch berufstätig (16%).

4.1.1.2 Parkinson-Status

IG und KG unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Schwere, Komplikationen, der IPS-Dauer oder des Erkrankungsalters und wiesen im Durchschnitt gleich

viele Begleiterkrankungen auf (Tabelle 6a). Entsprechen der Einschlusskriterien waren die teilnehmenden Patienten mild bis mäßig schwer erkrankt (HY 1 und 2: 58%; HY 2,5: 42%). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei sechs Jahren, wobei hier ein sehr breiter Wertebereich vorlag (16-288 Monate). Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 57,9 Jahren, zwei Patienten (10,5%) sind vor dem 50. Lebensjahr erkrankt.

4.1.1.3 Neuropsychologischer Status

IG und KG wiesen vergleichbare, altersgemäße kognitive Fähigkeiten auf (Tabelle 6b). Das Ausmaß der mittels MADRS fremdgerateten Depressivität war entsprechend dem Studiendesign mäßig schwer und in den Gruppen nahezu identisch ausgeprägt, gleiches galt für die Schwere der Depressivität unter Auslassung der bei IPS-Patienten schwer zu interpretierenden somatischen Items der MADRS. Die mittels GDS erfragte depressive Symptomatik war trotz des Matchings der Patientengruppen nach MADRS bei der IG tendenziell geringer ausgeprägt. Die subjektive Dauer der depressiven Symptomatik lag bei einem Mittel von 14,4 Monaten in einem breiten Wertebereich zwischen drei Monaten und drei Jahren. Die Mehrheit der Patienten berichtete einen phasenweisen Verlauf der Beschwerden (58%), gefolgt von Stagnation (26%) und Verschlechterung (11%), nur eine Person (5%) berichtete eine Besserung über die Zeit. Die Hälfte der Patienten nahm bei Studienbeginn ein Antidepressivum ein. Bei einem Drittel der Patienten wurde bereits vor der IPS-Erkrankung eine psychische Störung diagnostiziert (32%), dies waren depressive und Angststörungen. Weiterhin berichteten einige Teilnehmer subjektive, nicht ärztlich abgeklärte psychische Probleme in der Vorgeschichte, bei einem Viertel lag in der Anamnese eine psychische Erkrankung bei einem Familienangehörigen ersten Grades vor. Diesbezüglich gab es keine Unterschiede zwischen IG und KG.

Auch die mittels PDQ 8 erfragte krankheitsbezogene Lebensqualität war vergleichbar, ebenso wie das mittels VAS erfasste psychische und körperliche Wohlbefinden sowie die subjektive und die im Fremdrating mittels S&E-ADL erfasste Unabhängigkeit bei Alltagsaktivitäten (Tabelle 6b). Die im BELA erfragte subjektive Belastung durch die IPS-Erkrankung war bei der IG insgesamt tendenziell geringer ausgeprägt als bei der KG, dies drückte sich insbesondere in signifikanten Unterschieden im Erleben sozialer Belastungen sowie tendenziellen Unterschieden im Erleben kognitiver Belastungen aus. Die Belastung durch die körperlichen IPS-Symptome wurde in beiden Gruppen als etwa gleich eingeschätzt.

4.1.1.4 Studienabbrüche und -ausschlüsse

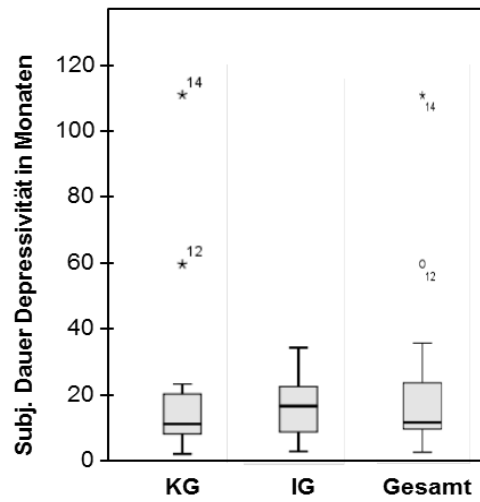
Jeweils ein Patient dieser Stichprobe hat die Studie abgebrochen (wegen gesundheitlichen Probleme) bzw. wurde von der Analyse ausgeschlossen (wegen Verletzungen des Studienprotokolls), beide stammen aus der IG (siehe Abbildung 2, Kapitel 3.5). Aufgrund der geringen Fallzahl werden die Merkmale der von der Analyse ausgeschlossenen Patienten aus allen drei Studiendurchgängen insgesamt unter 4.1.2.2 dargestellt.

4.1.2 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten

4.1.2.1 Soziodemografische, IPS-assoziierte und neuropsychologische Variablen

Bezüglich soziodemografischer Variablen und des Parkinson-Status wies die gesamte PPP nahezu die gleichen Charakteristika auf, wie die unter 4.1.1 beschriebenen ersten zwei Interventionsdurchgänge (siehe Tabelle 6a). In dieser Stichprobe erreichte die unterschiedliche Bildungsdauer Signifikanz.

Auch hinsichtlich des neuropsychologischen Status zeigte diese Stichprobe vergleichbare Charakteristika. Die mittlere subjektive Dauer der depressiven Symptomatik lag mit einem Mittel von 21,7 Monaten um sieben Monate höher. Es bestand ein breiter Wertebereich zwischen drei und 111 Monaten, wobei sich die beiden höchsten Werte mit 60 und 111 Monaten in der KG fanden (Abbildung 3). Bei Ausschluss dieser Extremwerte aus der vergleichenden Analyse war die KG nahezu signifikant kürzer depressiv, als die IG ($MW_{IG}=18,2\pm3,4$; $MW_{KG_{\text{kor}}}=11,4\pm2,2$; $p=0,087$), was sich ebenso wie die höhere mittlere Dauer durch die zweifache Allokation ehemaliger, nach KG-Teilnahme immer noch depressiver Patienten erklärt. Die Unterschiede hinsichtlich der mittels BELA erfassten subjektiven Belastung durch das IPS erreichten in dieser Stichprobe statistische Signifikanz (Tabelle 6b).



KG, Kontrollgruppe; IG, Interventionsgruppe

Abb. 3: Subjektive Dauer der Depressivität in Monaten

4.1.2 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten

Tab. 6a: Charakteristika der per Protokoll analysierten Stichprobe: Soziodemografie und Parkinson-Status

| N (%) | Nur erste zwei Durchgänge | | | | Gesamte PPP | | | |
|--|---------------------------|--------------|--------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|
| | KG 10 (53) | IG 9 (47) | Gesamt 19 (100) | p-Wert ¹ | KG 13 (50) | IG 13 (50) | Gesamt 26 (100) | p-Wert ^{1†} |
| Soziodemografie | | | | | | | | |
| Männer : Frauen (%) | 7:3(70:30) | 2:7(22:78) | 9:10 (47:53) | 0,070 | 8:5(62:38) | 5:8(38:62) | 13:13 (50:50) | 0,182 |
| Alter in Jahren ^a | 63,8±8,8 | 64,3±9,0 | 64,1±18,6 | 0,897 | 63,4±2,3 | 62,0±2,3 | 62,7±1,8 | 0,631 |
| Ausbildung in Jahren ^a | 14,3±3,2 | 12,2±2,7 | 13,3±3,1 | 0,146 | 14,8±0,8 | 12,5±0,7 | 13,7±0,6 | 0,031* |
| Wohnsituation: allein (%) | 1(10) | 1(11) | 2(11) | | 2(15) | 1(8) | 3(12) | |
| mit Partner (%) | 8(80) | 7(78) | 15(78) | 0,993 | 10(77) | 10(77) | 20(76) | 0,592 |
| mit weiteren (%) | 1(10) | 1(11) | 2(11) | | 1(8) | 2(15) | 3(12) | |
| Berufstätigkeit (%) | 1(10) | 2(22) | 3(16) | 0,582 | 2(15) | 3(23) | 5(19) | 0,544 |
| Parkinson-Status | | | | | | | | |
| Erkrankungsdauer in Monaten ^a | 87,2±78,6 | 59,6±29,0 | 74,1±60,5 | 0,334 | 86,1±20,1 | 59,1±7,0 | 72,7±11,3 | 0,211 |
| Erkrankungsalter in Jahren ^a | 56,6±8,8 | 59,3±9,5 | 57,9±9,0 | 0,522 | 56,3±2,2 | 57,1±2,3 | 56,7±1,7 | 0,798 |
| Anzahl Begleiterkrankungen ^a | 1,7±1,5 | 1,6±1,4 | 1,6±1,4 | 0,832 | 2,0±0,5 | 2±0,5 | 2,0±0,4 | 1,00 |
| Bereits Levodopa (%) | 7(70) | 6(67) | 13 (68) | 1,00 | 9(69) | 8(61) | 17 (65) | 0,616 |
| LED gesamt ^a | 707,0±339,1 | 744,2±303,0 | 724,6±314,1 | 0,805 | 882,6±202,4 | 747,9±90,4 | 815,2±117,8 | 0,531 |
| Hoehn&Yahr Stadium 1 (%) | 1(10) | 0(0) | 1 (5) | | 2(15) | 1(8) | 3(11) | |
| Stadium 2 (%) | 5(50) | 5(56) | 10 (53) | | 6(46) | 8(61) | 14(54) | |
| Stadium 2,5 (%) | 4(40) | 4(44) | 8 (42) | 0,622 | 4(31) | 4(31) | 8(31) | 0,557 |
| Stadium 3 (%) | 0(0) | 0(0) | 0 (0) | | 1(8) | 0(0) | 1(4) | |
| UPDRS Score I ^a | 3,7±1,2 | 4,3±1,6 | 4,0±1,4 | 0,330 | 3,9±0,4 | 4,2±0,4 | 4,1±0,3 | 0,627 |
| UPDRS Score II ^a | 7,6±2,6 | 8,4±4,4 | 8,0±3,5 | 0,616 | 9,5±1,4 | 8,7±1,3 | 9,1±1,0 | 0,655 |
| UPDRS Score III ^a | 15,4±6,2 | 19,7±8,7 | 17,4±7,6 | 0,232 | 17,9±2,3 | 17,8±2,3 | 17,8±1,9 | 0,958 |
| UPDRS Score IV ^a | 3,3±4,2 | 2,0±1,5 | 2,7±3,2 | 0,392 | 3,8±1,0 | 2,1±0,6 | 3,0±0,7 | 0,149 |
| UPDRS Score gesamt ^a | 30,0±8,0 | 34,4±13,3 | 32,2±10,8 | 0,384 | 35,2±4,0 | 32,9±3,8 | 34,1±3,1 | 0,633 |
| Halluzinationen (%) | 1(10) | 1(11) | 2(11) | 1,00 | 2(15) | 2(15) | 4(15) | 1,00 |

^a MW±SD; ¹ für alle metrischen Daten t-Test, für alle kategorialen Daten Chi²-oder Fisher-Test; [†]mit SPSS-Modul Complex Samples; *p<0,05; LED, Levodopa-Äquivalenzdosis; UPDRS, Unified Parkinsons Disease Rating Scale

Tab. 6b: Charakteristika der per Protokoll analysierten Stichprobe: Neuropsychologischer Status

| N (%) | Nur erste zwei Durchgänge | | | | Gesamte PPP | | | |
|---|---------------------------|--------------|--------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|
| | KG 10 (53) | IG 9 (47) | Gesamt 19 (100) | p-Wert [†] | KG 13 (50) | IG 13 (50) | Gesamt 26 (100) | p-Wert [†] |
| MMSE Score ^a | 27,7±2,7 | 29,0±1,3 | 28,3±2,2 | 0,210 | 27,7±0,8 | 29,0±0,4 | 28,3±0,5 | 0,183 |
| PANDA Score ^a | 24,9±5,5 | 21,1±5,1 | 23,1±5,5 | 0,140 | 24,9±1,5 | 22,1±1,5 | 23,4±1,3 | 0,090 |
| S&E-ADL ^a | 87,0±4,8 | 86,7±5,0 | 86,8±4,8 | 0,884 | 84,6±2,1 | 84,6±2,1 | 84,6±1,5 | 1,00 |
| MADRS gesamt ^a | 16,2±1,9 | 17,3±3,9 | 16,7±3,0 | 0,423 | 17,2±1,0 | 16,9±1,0 | 17,1±0,7 | 0,822 |
| MADRS osl ^a | 8,7±2,9 | 10,8±4,4 | 9,7±3,7 | 0,235 | 9,6±1,0 | 10,1±1,1 | 9,9±0,7 | 0,755 |
| Subjektive Dauer IPS-D in Mon. ^a | 12,4±6,5 | 16,2±9,8 | 14,4±8,4 | 0,363 | 25,0±9,6 | 18,2±3,4 | 21,7±5,3 | 0,524 |
| Verlauf IPS-D.: Besserung (%) | 1(10) | 0(0) | 1(5) | 0,743 | 1(8) | 0(0) | 1(4) | 0,661 |
| Verschlechterung (%) | 1(10) | 1(11) | 2(11) | | 2(15) | 2(15) | 4(15) | |
| Stagnation (%) | 2(20) | 3(33) | 5(26) | | 2(15) | 4(31) | 6(23) | |
| Phasenweise (%) | 6(60) | 5(56) | 11(58) | | 8(61) | 7(54) | 15(58) | |
| Antidepressivum (%) | 4(40) | 5(56) | 9(47) | 0,683 | 6(46) | 7(54) | 13(50) | 0,683 |
| Psych. Störung Vorgeschichte (%) | 3(30) | 3(33) | 6(32) | 1,00 | 5(38) | 5(38) | 10(38) | 1,00 |
| Psych. Probl. Vorgeschichte (%) | 5(50) | 4(44) | 9(47) | 1,00 | 7(54) | 6(46) | 13(50) | 0,650 |
| Psych. Störung in Familie (%) | 2(320) | 3(33) | 5 (26) | 0,628 | 5(38) | 4(31) | 9 (35) | 0,643 |
| GDS Score ^a | 6,9±2,6 | 4,6±3,8 | 5,8±3,4 | 0,128 | 7,2±0,7 | 5,2±1,1 | 6,2±0,7 | 0,140 |
| PDQ 8 Gesamt ^a | 45,9±12,1 | 37,1±15,2 | 42,0±13,9 | 0,187 | 44,0±3,3 | 37,8±3,9 | 41,0±2,7 | 0,222 |
| VAS psychisch ^a | 57,0±18,0 | 52,3±20,3 | 54,8±18,7 | 0,602 | 58,0±4,4 | 54,7±5,1 | 56,4±3,2 | 0,647 |
| VAS somatisch ^a | 57,4±24,4 | 60,1±18,8 | 58,7±21,3 | 0,791 | 57,6±5,9 | 54,7±5,1 | 56,1±4,0 | 0,705 |
| VAS ADL ^a | 67,6±6,7 | 74,3±13,2 | 70,8±10,8 | 0,173 | 70,0±2,6 | 70,7±3,4 | 70,3±2,3 | 0,861 |
| BELA gesamt ^a | 1,2±0,2 | 0,9±0,3 | 1,0±0,3 | 0,055 | 1,2±0,1 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 0,041* |
| BELA emotional ^a | 1,3±0,2 | 1,1±0,4 | 1,2±0,3 | 0,127 | 1,2±0,1 | 1,0±0,1 | 1,1±0,1 | 0,102 |
| BELA symptom ^a | 1,1±0,4 | 0,9±0,3 | 1,0±0,4 | 0,366 | 1,1±0,1 | 1,0±0,1 | 1,1±0,1 | 0,227 |
| BELA sozial ^a | 1,2±0,3 | 0,8±0,4 | 1,0±0,4 | 0,037* | 1,2±0,1 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 0,022* |
| BELA kognitiv ^a | 1,4±0,7 | 0,8±0,7 | 1,1±0,8 | 0,064 | 1,3±0,2 | 0,9±0,2 | 1,1±0,1 | 0,096 |

^a MW±SD; [†] für alle metrischen Daten t-Test, für alle kategorialen Daten Chi²-oder Fisher-Test; [†] mit SPSS-Modul Complex Samples; *p<0,05; BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; MMSE, Mini Mental State Examination; osl, ohne somatische Items; PANDA, Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

In der ITT-Stichprobe waren die genannten Unterschiede hinsichtlich der subjektiven Belastung durch die IPS-Symptome noch verstärkt sichtbar. Es fanden sich signifikant geringere Belastungen in der IG im Allgemeinen und geringere emotionale, symptombedingte und soziale Belastungen im Speziellen. Bezüglich der kognitiven Belastungen war ein Trend erkennbar (Tabelle 7). Darüber hinaus gab es keine Unterschiede beim Vergleich von IG und KG zwischen PPP- und ITT-Stichprobe.

Tab. 7: Ergebnisse des BELA in der intent-to-treat- Stichprobe (N=31)

| | KG (N=16) | IG (N=15) | Gesamt (N=31) | p-Wert¹ |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|
| BELA gesamt ^a | 1.2±0.1 | 0.9±0.1 | 1.1±0.1 | 0,003* |
| BELA emotional ^a | 1.3±0.1 | 1.0±0.1 | 1.1±0.1 | 0,010* |
| BELA symptom ^a | 1.2±0.1 | 0.9±0.1 | 1.1±0.1 | 0,034* |
| BELA sozial ^a | 1.3±0.1 | 0.9±0.1 | 1.1±0.1 | 0,003* |
| BELA kognitiv ^a | 1.2±0.2 | 0.9±0.1 | 1.1±0.1 | 0,061 |

^a MW±SD; ¹ t-Test mit SPSS-Modul Complex Samples; * p<0,05;
BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten

4.1.2.2 Studienabbrüche und -ausschlüsse

Es haben insgesamt fünf Patienten die Studie abgebrochen bzw. wurden von der Analyse ausgeschlossen (siehe Abbildung 2, Kapitel 3.5). Deren Merkmale sollen nun im Vergleich zur PPP-Stichprobe berichtet werden. Da die Aussagekraft statistischer Tests bei solch kleinen Fallzahlen begrenzt ist, werden statistisch signifikante, aber auch nonsignifikante, jedoch möglicherweise praktisch bedeutsame Unterschiede berichtet:

Die Patienten mit Studienabbruch bzw. -ausschluss (SP_{Abbr}) waren im Durchschnitt dreieinhalb Jahre kürzer krank, als die PPP-Stichprobe ($MW_{\text{Abbr}}=30,2\pm9,4$; $MW_{\text{PPP}}=72,7\pm11,3$; $T=2,873$; $p=0,008$) und wiesen mehr Begleiterkrankungen auf ($MW_{\text{Abbr}}=3,4\pm1,1$; Range=1-8; $MW_{\text{PPP}}=2,0\pm0,4$; Range=0-6; $T=-1,203$; $p=0,240$). Es waren tendenziell sehr leicht und im Rahmen der Einschlusskriterien vergleichsweise schwer betroffene Patienten vertreten (Tabelle 8).

Bei minimal höherem UPDRS III-Score ($MW_{\text{Abbr}}=22,0\pm4,3$; $MW_{\text{PPP}}=17,8\pm1,9$; $T=-0,872$; $p=0,391$) zeigten sich bei SP_{Abbr} ein signifikant geringerer Wert in der Teilskala I der UPDRS ($MW_{\text{Abbr}}=3,0\pm0,2$; $MW_{\text{PPP}}=4,1\pm0,3$; $T=2,772$; $p=0,010$) sowie in der Behandlungskomplikationen erfassenden Teilskala IV ($WM_{\text{Abbr}}=1,2\pm0,3$; $MW_{\text{PPP}}=3,0\pm0,7$; $T=2,304$; $p=0,030$). Des Weiteren zeigten sich bei diesen Patienten mehr kognitive Defizite in der MMSE ($MW_{\text{Abbr}}=26,5\pm0,4$; $MW_{\text{PPP}}=28,3\pm0,5$; $T=2,917$; $p=0,009$) bei ähn-

lichen, aber nonsignifikanten Unterschieden im PANDA ($MW_{\text{Abbr}}=20,6\pm2,1$; $MW_{\text{PPP}}=23,4\pm1,3$; $T=1,262$; $p=0,291$) und geringerer im BELA berichteter subjektiver Belastung durch kognitive Symptome ($MW_{\text{Abbr}}=0,7\pm0,1$; $MW_{\text{PPP}}=1,1\pm0,1$; $T=1,954$; $p=0,062$). Des Weiteren traten bei keinem der Patienten mit Studienabbruch oder –ausschluss psychische Störungen in der Familie auf, im Gegensatz zu 35% der PPP-Stichprobe ($F=2,144$; $p=0,156$). Einer der Patienten berichtetet „sonstige aktuelle psychische Probleme“ neben der Depressivität in Form einer Panikstörung, dies war bei keinem der PPP-Patienten der Fall ($F=5,180$; $p=0,032$).

Tab. 8: Schweregrad der IPS-Erkrankung in der gesamten per Protocol analysierten Stichprobe und der Teilstichprobe der Patienten mit Studienabbruch oder –ausschluss

| | PPP (N=26) | SP _{Abbr} (N=5) | Gesamt | p-Wert ¹ |
|----------------------------|---------------|-----------------------------|---------|---------------------|
| Hoehn&Yahr Stadium 1 (%) | 3 (12) | 2 (40) | 5 (16) | 0,135 |
| Hoehn&Yahr Stadium 2 (%) | 14 (54) | 0 (0) | 14 (45) | |
| Hoehn&Yahr Stadium 2,5 (%) | 8 (31) | 2 (40) | 10 (32) | |
| Hoehn&Yahr Stadium 3 (%) | 1 (4) | 1 (20) | 2 (7) | |

Angaben in N (%); ¹ Chi²-Test;

PPP, per Protocol analysierte Stichprobe; SP_{Abbr}, Teilstichprobe der Patienten mit Studienabbruch oder –ausschluss

Über die berichteten Unterschiede hinaus unterschieden sich die Patienten mit Studienabbruch oder –ausschluss nicht von der PPP-Stichprobe. Die Daten sind detailliert im Anhang einsehbar.

4.2 Beantwortung der Fragestellung

4.2.1 Qualitative Evaluation

Zur Prüfung der Forschungshypothese a) wurden die von den Patienten aller drei Interventionsdurchgänge ausgefüllten Evaluationsfragebögen zur Bewertung der einzelnen Gruppentreffen und des gesamten Programms ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung erfolgt deskriptiv durch Häufigkeitsangaben und Zusammenfassung der Freitextangaben. Die Auswertung basiert auf den Aussagen von elf (Sitzungen 1 und 7), zwölf (Sitzungen 2, 3, 5, 6, 8, 9 und Gesamtprogramm) bzw. 13 (Sitzung 4) anwesenden Teilnehmern.

4.2.1.1 Fragebögen zu den einzelnen Sitzungen

Mit Hilfe des ersten Items „Was sind die wesentlichen Inhalte der heutigen Sitzung für Sie?“ mit offenem Antwortformat sollte das Verständnis der Patienten bzw. die Verständlichkeit der dargebotenen Inhalte ermittelt werden. Eine beispielhafte, auszugsweise Darstellung der gegebenen Antworten findet sich in Tabelle 9. Die Antworten ließen erkennen, dass die Inhalte in ihren Grundzügen richtig aufgenommen wurden und der Austausch untereinander für die Patienten eine wesentliche Rolle spielte, es jedoch auch zu Missverständnissen kam. Die geringste Antwortrate wurde in Sitzung 5 verzeichnet, die höchste in den Sitzungen 3 und 4. Weiterhin sollte erfragt werden, wie gut sich die Patienten über eineinhalb Stunden Sitzungsdauer auf die dargebotenen Informationen, Übungen und Diskussionen konzentrieren konnten. Durchschnittlich 62% der Teilnehmer gaben an, sich „sehr gut“ konzentrieren können zu haben, 33% „mäßig“, die Angabe sich „schlecht“ konzentrieren zu können wurde nur einmalig gemacht (Abbildung 4). Die Inhalte wurden von 62-92% der Teilnehmer als „sehr anschaulich und verständlich“ bewertet, wobei Sitzung Nummer sechs zu Distraktionstechniken bei wiederkehrenden belastenden Gedanken am besten bewertet wurde. Verständnisschwierigkeiten wurden bei keiner Sitzung berichtet (Abbildung 5). Auch die dargebotene Informationsmenge wurde größtenteils als „genau richtig“ beurteilt, in Sitzung zwei zur Erarbeitung der Zusammenhänge zwischen Denken, Fühlen, Körper und Handeln war sie tendenziell etwas zu hoch (Abbildung 6).

Tab. 9: Beispiele für Angaben der Patienten auf die Frage „Was sind die wesentlichen Inhalte der heutigen Sitzung für Sie?“

| Sitzung | Inhalte | % ¹ | Beispiele Angaben der Patienten |
|----------------|---|-----------------------|---|
| 1 | Einführung, IPS und Depression | 90,9 | - neuen Mut fassen im Kreis von Leidensgefährten, praktische Hinweise erhalten, Mitglied einer Gruppe sein, positive, konstruktive Atmosphäre |
| 2 | Zusammenhänge Denken-Fühlen-Handeln-Körper, Ansatzpunkt handeln | 91,7 | - Zusammenhang zwischen D-F-H-K, es war wichtig, welche Beispiele die anderen zu den Themen sagten, wichtig, hier reden zu dürfen - gegenseitige Beeinflussung von Fühlen-Handeln-Denken-Körper |
| 3 | Angenehme Aktivitäten planen | 100 | - der Austausch mit den Kursteilnehmern und Ratschläge, sich was Gutes zu tun - positive Erlebnisse schaffen |
| 4 | Auswertung Szg. 3, Ansatzpunkt Denken | 100 | - schlechte und gute Gedanken zu sortieren bzw. Nachwirkung schlechtes Erlebnis-schlechte Gedanken, gutes Erlebnis-gute Gedanken - das es anderen genauso geht, sie versuchen, die Situation zu beherrschen |
| 5 | Gedanken verändern I: ABC-Modell | 75 | - das die persönliche Bewertung eines Ereignisses unsere Gefühle bestimmt - negative Gedanken - Wie gehen die Anderen damit um, was denken die Anderen |
| 6 | Gedanken verändern II: Distraction und Ressourcenaktivierung | 91,7 | - individuelle, konkrete Umsetzung der Techniken zur Ablenkung und Abwendung von negativen Gedanken - Anregungen um negative Situationen zu überwinden |
| 7 | Soziale Kompetenz – Einführung | 90,9 | - sozialen Kompetenz, zwischenmenschliche Situation, Hinweis statt Vorwurf - sozial kompetente Diskussion z. B. zu Lösung von Problemen, Spezielles zum Aspekt Parkinson |
| 8 | Übungen zu schwierigen sozialen Situationen | 91,7 | - bestmöglichen Weg zu finden im Umgang mit anderen Menschen, die nicht an der Krankheit leiden, dabei zwischen Wissenden und Nicht-Wissenden unterscheiden - Mittel und Wege, um dem Partner die Probleme der Krankheit wirklichkeitsnah zu erläutern |
| 9 | Wiederholung und Abschluss | 83,3 | - Wiederholung, wichtig ist der persönliche Kontakt und Austausch - ich sollte mir die Zeit einplanen, gezielt für angenehme Aktivitäten Zeit schaffen |

¹ Angaben durch x % der anwesenden Patienten erfolgt

„Wie gut konnten Sie sich auf die Darstellungen und Übungen konzentrieren?“

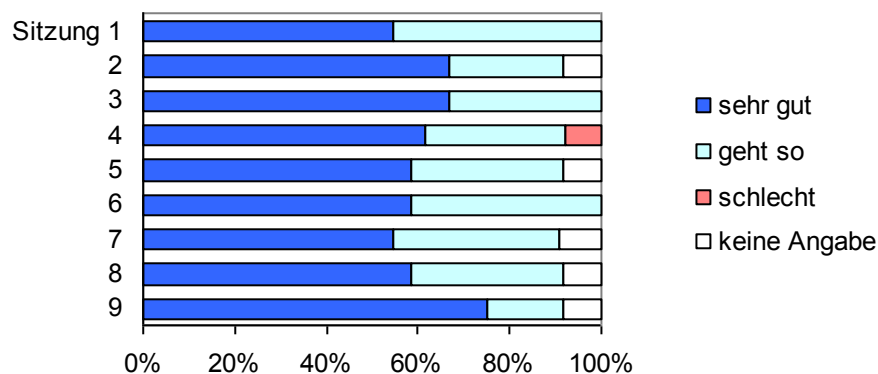


Abb. 4: Teilnehmerangaben zur Konzentrationsfähigkeit in den einzelnen Sitzungen

„Wie anschaulich und verständlich fanden Sie die Darstellungen?“

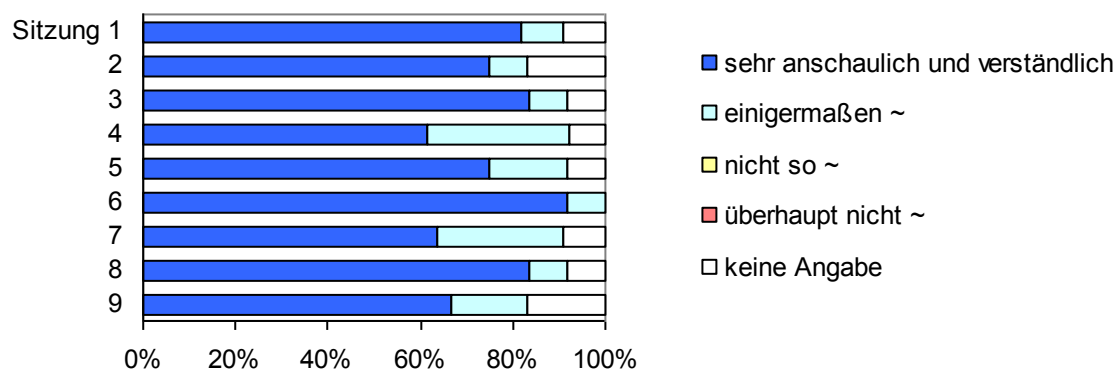


Abb. 5: Teilnehmerangaben zu Anschaulichkeit und Verständlichkeit der Inhalte der einzelnen Sitzungen

„Wie beurteilen Sie die Informationsmenge?“

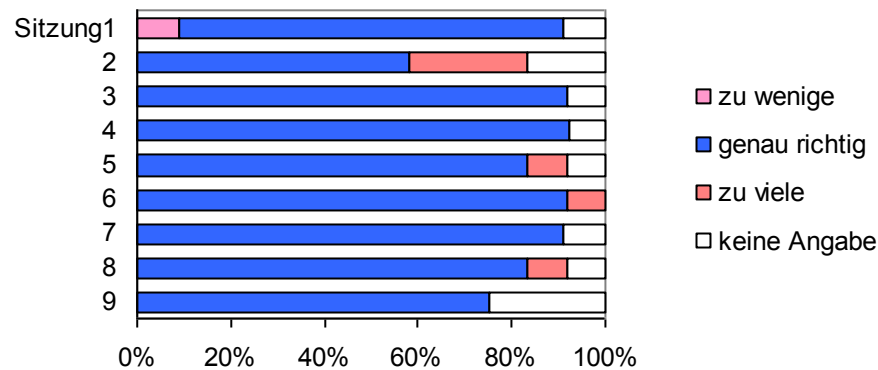


Abb. 6: Teilnehmerbewertung der Informationsmenge der einzelnen Sitzungen

Die Sitzungen wurden von den Patienten überwiegend als „sehr hilfreich“ oder „hilfreich“ eingeschätzt. Am schlechtesten schnitten bei dieser Frage die einführenden Sitzungen eins und zwei mit vergleichsweise viel organisatorischen Belangen und frontaler Präsentation von Informationen ab. Am positivsten wurde die übungsorientierte Sitzung 8 bewertet. Es wurde eine leichte Tendenz zu positiveren Bewertungen im Voranschreiten des Programms beobachtet (Abbildung 7).

Beispiele für von den Teilnehmern als individuell nützlich wahrgenommene Inhalte sind in Tabelle 10 aufgeführt. Es wird ersichtlich, dass die Teilnehmer einige Themen und Übungen als unmittelbar nützlich bewerten und einen persönlichen Bezug erkannten, wenngleich auch skeptische Äußerungen getätigt wurden. Die geringste Antwortrate wurde auch auf diese Frage für Sitzung 5 sowie für die Abschlusssitzung erreicht.

„Als wie hilfreich haben Sie die heutige Sitzung erlebt?“

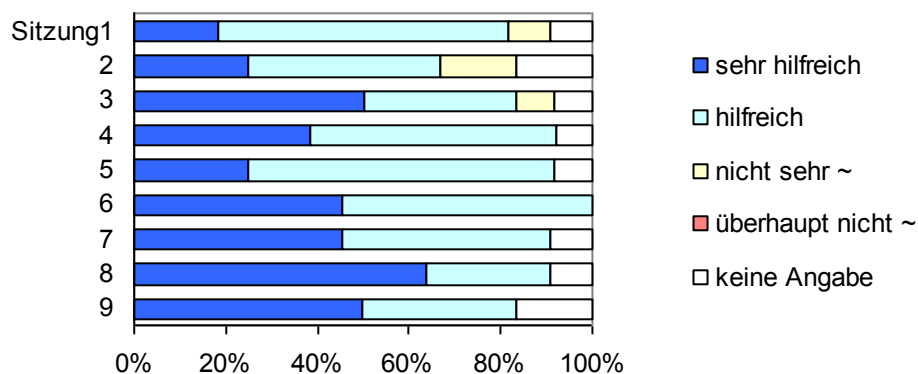


Abb. 7: Teilnehmerbewertung der Nützlichkeit der einzelnen Sitzungen

Tab. 10: Beispiele für Angaben der Patienten auf die Frage „Welche der heutigen Inhalte können Sie für sich nutzen?“

| Sitzung | Inhalte | % ¹ | Beispiele Angaben der Patienten |
|----------------|---|-----------------------|--|
| 1 | Einführung, IPS und Depression | 81,8 | - wie es anderen geht, Infoaustausch - nicht Neues |
| 2 | Zusammenhänge Denken-Fühlen-Handeln-Körper, Ansatzpunkt handeln | 83,3 | - angenehme Aktivitäten wiederbeleben - Zusammenhänge D-F-H-K - Austausch |
| 3 | Angenehme Aktivitäten planen | 100 | - sich Gutes tun - Wochenplan nutzen |
| 4 | Auswertung Szg. 3, Ansatzpunkt Denken | 100 | - negative Gedanken und Einstellungen überdenken - zur Ruhe kommen |
| 5 | Gedanken verändern I: ABC-Modell | 58,3 | - Ereignisse lassen immer mehrere Interpretationen zu - positivere Gedanken beeinflussen auch Gefühl positiv |
| 6 | Gedanken verändern II: Distraction und Ressourcenaktivierung | 91,7 | - Beschäftigung mit anderen Menschen, 10 Dinge, auf die ich stolz sein kann, sich beschäftigen - das man sich ausweinen darf, ohne sich schämen zu müssen |
| 7 | Soziale Kompetenz – Einführung | 81,8 | - wie mit "Geheimnis" Krankheit umgehen - besser zu kommunizieren |
| 8 | Übungen zu schwierigen sozialen Situationen | 75 | - Ängstlichkeit und Unsicherheit überwinde, um wieder aktiv am Leben teilzunehmen - schwer, im alltäglichen Leben umzusetzen |
| 9 | Wiederholung und Abschluss | 58,3 | - meine eigenen Belange mehr in den Vordergrund stellen - Angenehmes planen, damit auch belastende Gedanken verdrängen, soziale Kontakte pflegen |

1 Angaben durch x % der anwesenden Patienten erfolgt

4.2.1.2 Fragebögen zum gesamten Programm

Die organisatorischen Modalitäten wurden überwiegend als „genau richtig“ beurteilt, wenngleich sich einzelne Teilnehmer weniger bzw. mehr und seltenere bzw. häufigere Treffen wünschten. Auch die im Programm vermittelte Informationsmenge wurde vom Großteil der Teilnehmer als angemessen beurteilt, keiner der Teilnehmer fühlte sich überfordert, einer hätte sich mehr medizinische Informationen zu IPS gewünscht. Die im Gruppenprogramm vermittelten Informationen und Übungen wurden zusammenfassend überwiegend als „sehr anschaulich und verständlich“ bewertet (Abbildung 8). Das Programm wurde in seiner Gesamtheit als „hilfreich“ bzw. „sehr hilfreich“ beurteilt und die Teilnehmer empfanden sich als „gut“ bzw. „sehr gut“ informiert. 83% der Teilnehmer gaben an, „einiges“ oder „fast alles“ von den dargebotenen Inhalten für sich im Alltag nutzen zu können, eine Teilnehmer war hingegen skeptisch hinsichtlich der unmittelbaren Nützlichkeit (Abbildung 9).

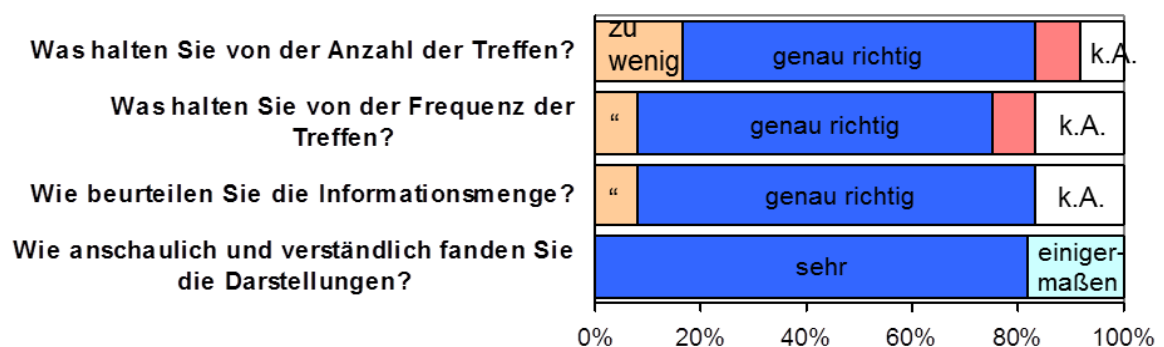


Abb. 8: Bewertung des Gruppenprogramms bezüglich organisatorischer Aspekte und Verständlichkeit (N=12)

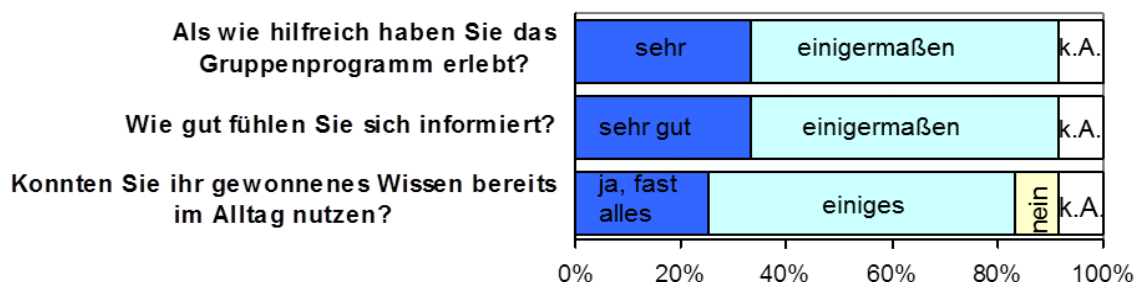


Abb. 9: Bewertung des Gruppenprogramms bezüglich des persönlichen Nutzens (N=12)

Im Folgenden werden die Angaben der Patienten zur differenziellen Bewertung des Programms berichtet: 75% der Teilnehmer machten Angaben zu der Frage „Was hat Ihnen besonders gefallen?“, Mehrfachnennungen waren möglich: 28,5% (N=4) der Aussagen bezogen sich auf den Austausch mit anderen Teilnehmern und den Rahmen zum Reden können, 28,5% auf Organisation und Aufbau des Programms und 28,5% auf Zufriedenheit mit der Leitung. 14,5% (N=2) der Aussagen benannten die Bezugnahme auf persönliche Beispiele der Teilnehmer als besonders positiv. Ebenfalls 75% der Teilnehmer machten Angaben zu Programminhalten, die sie als „besonders hilfreich“ empfunden haben: Besonders häufig genannt wurden die Ansätze zur Überprüfung der mentalen Bewertung belastender Situationen sowie die Planung angenehmer Aktivitäten (je 28,5% der Aussagen), gefolgt vom Thema Soziale Kompetenz und den Zusammenhängen zwischen Denken, Handeln, Fühlen und Körper (je 14,5%). Nur drei (25%) Teilnehmer benannten Aspekte, die ihnen weniger gefallen haben: medizinische Inhalte sei zu kurz gekommen, es habe zu wenig Zeit zur Verfügung gestanden und der Anfahrtsweg sei weit gewesen. Als weniger hilfreiche Programminhalte wurden mit jeweils einer Nennung der Zusammenhang zwischen Denken, Handeln, Fühlen und Körper, ein Notfallplan für Krisen, die Planung angenehmer Aktivitäten und das Thema Soziale Kompetenz benannt. Fünf (41,7%) der Teilnehmer machten Verbesserungsvorschläge: Es wurde angeregt, mehr Treffen anzubieten, um die Kontakte aufrecht zu erhalten und die Themen ausbauen zu können (4x) und zu mindestens einem Treffen Angehörige mit einzuladen (1x). Die Rückmeldequote zu positiv bewerteten Aspekten ist als gut einzuschätzen, diejenige zu kritischen Anmerkungen und Verbesserungsvorschlägen als mäßig.

4.2.2 Quantitative Interventionseffekte

4.2.2.1 Metrische Outcomemaße

4.2.2.1.1 Erste 2 Durchgänge gemäß Studienprotokoll

Zur Prüfung der Forschungshypothesen b) bis d) wurden für die laut Studienprotokoll zusammengesetzte Stichprobe der ersten zwei Untersuchungsdurchgänge Varianzanalysen mit Messwiederholung und den jeweils zweistufigen Prüffaktoren Zeit und Gruppe erstellt.

Für das primäre Outcomemaß MADRS konnte kein signifikanter Interventionseffekt nachgewiesen werden (F -Statistik=1,964; $p=0,179$; Tabelle 11). Die Reduktion der depressiven Symptomatik um 6,2 Punkte von T1 zu T2 (CI: -3,076 bis -9,301) entspricht einer Effektstärke von $d=1,652$. Im Vergleich zur KG wurde eine um 3,3 Punkte stärkere Reduktion erreicht, dies entspricht einer korrigierten Effektstärke von $d_{\text{Korr}}=1,077$. Unter Auslassung der somatischen Items der MADRS zeigte sich ein signifikanter Gruppe x Zeit-Interaktionseffekt (F -Statistik=4,856; $p=0,042$). In der IG wurde eine Reduktion um 4,6 Punkte erreicht (CI: -2,180 bis -6,931), im Vergleich zur Kontrollgruppe waren dies 4,3 Punkte mehr. Dies entspricht einer Effektstärke von $d=1,196$ bzw. $d_{\text{Korr}}=1,148$. In der ITT-Stichprobe verliert dieser Effekt knapp seine statistische Signifikanz (F -Statistik=3,497; $p=0,077$). Für die MADRS wurde weiterhin ein signifikanter Zeiteffekt im Sinne einer Reduktion der Symptomatik beobachtet, welcher wie beschrieben im Wesentlichen durch die IG getragen wird und auch in der ITT-Stichprobe bestehen bleibt.

Für die weiteren Zielvariablen selbstgeratete Depressivität (GDS), Belastungserleben (BELA) sowie subjektives psychisches Wohlbefinden (VAS) konnten keine signifikanten Interventionseffekte erreicht werden (Tabelle 11).

Bezüglich der Lebensqualität der Patienten (PDQ 8), des subjektiven physischen Gesundheitszustandes (VAS) und des subjektiven sowie fremdgerateten Funktionsniveaus (VAS bzw. S&E-ADL) wurde nicht postuliert, dass durch die Intervention eine Veränderungen erreicht werden kann. Erwartungskonform fanden sich keine signifikanten Gruppe x Zeit-Effekte für diese Variablen.

4.2.2 Quantitative Interventionseffekte

Tab. 11: Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der per Protocol analysierten Teilstichprobe der ersten zwei Untersuchungsdurchgänge (Kontrollgruppe N=10; Interventionsgruppe N=9; Gesamt N=19)

| | T1 | | | T2 | | | Statistik | |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|----------------|
| | KG | IG | Gesamt | KG | IG | Gesamt | pZeit | pGruppe * Zeit |
| MADRSgesamt | 16,2±1,9 | 17,3±3,9 | 16,7±3,0 | 13,3±5,0 | 11,1±3,7 | 12,3±4,4 | 0,001* | 0,179 |
| MADRSosl | 8,7±2,9 | 10,8±4,4 | 9,7±3,7 | 8,4±3,6 | 6,2±3,2 | 7,4±3,5 | 0,022* | 0,042* |
| GDS | 6,9±2,6 | 4,6±3,8 | 5,8±03,4 | 5,8±3,2 | 4,5±3,5 | 5,2±3,3 | 0,369 | 0,386 |
| PDQ8sum | 45,9±12,1 | 37,1±15,2 | 42,0±13,9 | 45,9±13,5 | 38,6±15,7 | 42,7±14,5 | 0,796 | 0,797 |
| VASpsych | 57,0±18,0 | 52,3±20,3 | 54,8±18,7 | 60,6±14,6 | 66,6±17,2 | 63,4±15,7 | 0,128 | 0,354 |
| VASsomat | 57,4±24,4 | 60,1±18,8 | 58,7±21,3 | 59,5±18,8 | 58,9±23,0 | 59,2±20,3 | 0,913 | 0,876 |
| VASadl | 67,6±6,7 | 74,3±13,2 | 70,8±10,8 | 68,9±8,9 | 78,0±15,3 | 73,4±13,0 | 0,151 | 0,550 |
| S&E-ADL | 87,0±4,8 | 86,7±5,0 | 86,8±4,8 | 84,0±5,2 | 84,4±5,3 | 84,2±5,1 | 0,109 | 0,804 |
| BELAsum | 1,2±0,2 | 0,9±0,3 | 1,0±0,3 | 1,1±0,4 | 0,8±0,3 | 1,0±0,4 | 0,202 | 0,920 |
| BELAemot | 1,3±0,2 | 1,1±0,4 | 1,2±0,3 | 1,1±0,3 | 1,0±0,4 | 1,1±0,3 | 0,187 | 0,405 |
| BELAsympt | 1,1±0,4 | 0,9±0,3 | 1,0±0,4 | 1,2±0,5 | 0,8±0,3 | 1,0±0,4 | 0,806 | 0,211 |
| BELAsoz | 1,2±0,3 | 0,8±0,4 | 1,0±0,4 | 1,0±0,6 | 0,8±0,3 | 0,9±0,5 | 0,298 | 0,724 |
| BELAkog | 1,4±0,7 | 0,8±0,7 | 1,1±0,8 | 1,2±0,5 | 0,9±0,9 | 1,0±0,7 | 0,494 | 0,087 |

alle Daten sind als MW±SD dargestellt; IG, Interventionsgruppe (N=9); KG, Kontrollgruppe (N=10); Gesamt (N=19); * p<0,05

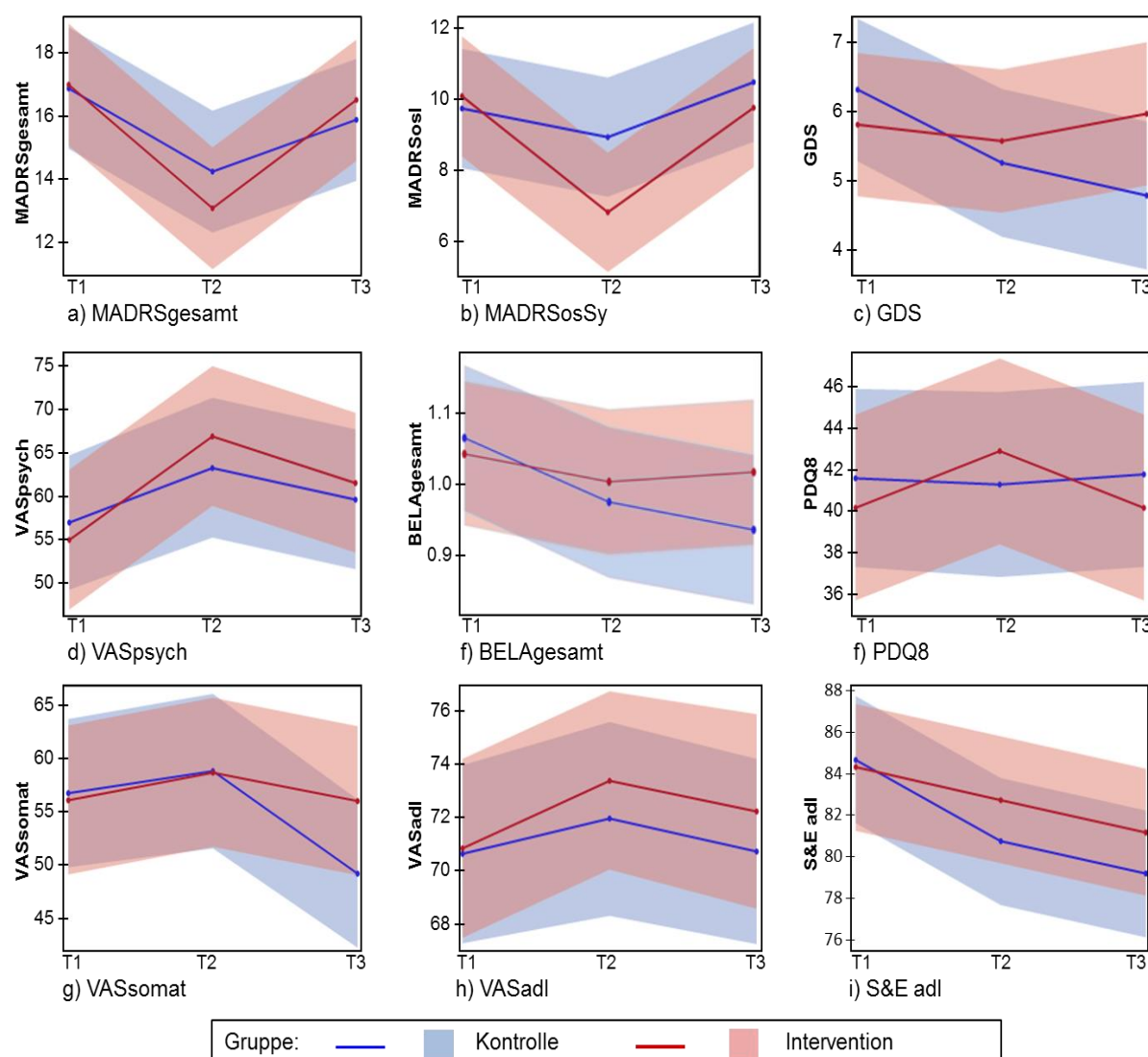
BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

4.2.2.1.2 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten

Zur Prüfung der Forschungshypothesen b) bis d) wurden für die Gesamtstichprobe lineare kovarianzanalytische Modelle mit Berücksichtigung der Zweifachallokation einiger Patienten und mit Ausgangswertadjustierung der jeweiligen Outcomevariable erstellt.

Wenngleich für die primäre Zielvariable der mittels MADRS fremdeingeschätzten Depressivität ein hypothesenkonformes Muster beobachtet werden konnte, verfehlte dies jedoch deutlich die statistische Signifikanz (F-Statistik=0,48; $p=0,642$; Tabelle 12 und Abbildung 10). Die in der IG beobachtete Reduktion des MADRS-Summenwertes um 4,2 Punkte von T1 zu T2 (CI: -1,360 bis -7,102) entspricht einer Effektstärke von $d=0,939$. Im Vergleich zur KG wurde eine um 1,4 Punkte stärkere Reduktion erreicht (CI: +1,4708 bis -2,8708), dies entspricht einer korrigierten Effektstärke von $d_{\text{Korr}}=0,233$. Unter Auslassung der somatischen Items der MADRS waren die hypothesenkonformen Tendenzen ausgeprägter, jedoch ebenfalls nicht statistisch absicherbar (F-Statistik=1,18; $p=0,371$). In der IG wurde eine Reduktion um 3,1 Punkte erreicht (CI: -0,966 bis -5,234), im Vergleich zur Kontrollgruppe waren dies 2,4 Punkte mehr (CI: -0,266 bis -4,535). Dies entspricht einer Effektstärke von $d=0,738$ bzw. $d_{\text{Korr}}=0,606$. Für die MADRS mit und ohne somatische Items wurde ein signifikanter Zeiteffekt beobachtet: im Mittel besserte sich die depressive Symptomatik bei den Teilnehmern von der Prä- zur Post-Messung, um sich zum Follow-up-Zeitpunkt wieder verschlechtert zu haben. Es zeigte sich eine relativ hohe inter- und intrapersonelle Stabilität der depressiven Symptomatik jenseits der Interventionseffekte (MADRS_{gesamt}: ICC=0,088; $\beta_{\text{Ausgangswert}}=0,788$; $p_{\text{Ausgangswert}}<0,0001$; MADRS_{osl}: ICC=0,138; $\beta_{\text{Ausgangswert}}=0,642$; $p_{\text{Ausgangswert}}<0,0001$).

Wie bereits für die oben beschriebene Teilstichprobe der ersten zwei Untersuchungsdurchgänge konnten auch für diese Stichprobe keine Interventionseffekte auf selbstgeratete Depressivität (GDS), Belastungserleben (BELA) und subjektives psychisches Wohlbefinden (VAS), sowie Lebensqualität (PDQ 8), subjektiven physischen Gesundheitszustandes (VAS) und subjektives sowie fremdgeratetes Funktionsniveaus (VAS bzw. S&E-ADL) nachgewiesen werden. Das Funktionsniveau nahm im Untersuchungszeitraum von ca. neun Monaten bei den Patienten im Mittel um über vier Punkte auf der S&E-ADL-Skala ab (CI: -1,3309 bis -7,1308; F-Statistik=4,36; $p=0,019$).



BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL=Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

Abb. 10: Modellprädizierte Mittelwerte der metrischen Outcomemaße mit Ausgangswertadjustierung und 95% Konfidenzintervall in der per Protocol analysierten Gesamtstichprobe; a) MADRS gesamt; b) MADRS ohne somatische Symptome; c) GDS; d) VAS psychisch; e) BELA gesamt; f) PDQ 8; g) VAS somatisch; h) VAS adl; i) S&E-ADL

Tab. 12: Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der per Protocol analysierten Gesamtstichprobe (Kontrollgruppe N=13; Interventionsgruppe N=13; Gesamt N=26)

| | T1 | | | T2 | | | T3 | | | Statistik | | | | | |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------------|
| | KG | IG | Gesamt | KG | IG | Gesamt | KG | IG | Gesamt | ICC | $\beta_{\text{Ausgangswert}}$ | $p_{\text{Ausgangswert}}$ | p_{Gruppe} | p_{Zeit} | $p_{\text{Gruppe} \cdot \text{Zeit}}$ |
| MADRSgesmt | 17,2±3,5 | 16,9±3,5 | 17,1±3,5 | 14,4±5,2 | 12,7±5,3 | 13,5±5,2 | 16,2±3,8 | 16,4±6,2 | 16,3±5,1 | 0,088 | 0,788 | <0,0001 | 0,872 | 0,003* | 0,642 |
| MADRSosl | 9,6±3,5 | 10,1±4,1 | 9,9±3,7 | 8,9±3,4 | 7,0±4,2 | 7,9±3,9 | 10,3±3,0 | 9,8±4,9 | 10,0±4,0 | 0,138 | 0,642 | <0,0001 | 0,341 | 0,013* | 0,371 |
| GDS | 7,2±2,6 | 5,2±3,9 | 6,2±3,4 | 6,1±3,1 | 5,0±3,7 | 5,5±3,4 | 5,6±3,2 | 5,4±3,9 | 5,5±3,6 | 0,235 | 0,767 | <0,0001 | 0,549 | 0,270 | 0,273 |
| PDQ8sum | 44,0±12,0 | 37,7±13,9 | 41,0±13,1 | 43,5±13,8 | 39,4±13,6 | 41,2±13,5 | 44,0±10,6 | 37,0±11,6 | 40,4±11,4 | 0,057 | 0,737 | <0,0001 | 0,823 | 0,833 | 0,726 |
| VASpsych | 58,0±16,0 | 54,7±18,1 | 56,4±16,8 | 64,1±15,5 | 64,2±15,8 | 64,1±15,3 | 59,8±15,1 | 61,1±16,1 | 60,5±15,3 | 0,079 | 0,542 | <0,0001 | 0,762 | 0,079 | 0,776 |
| VASsomat | 57,6±21,7 | 54,7±18,6 | 56,1±19,9 | 60,4±20,2 | 57,3±20,4 | 58,8±19,9 | 50,0±15,8 | 54,6±17,1 | 52,3±16,3 | 0,075 | 0,680 | <0,0001 | 0,553 | 0,213 | 0,518 |
| VASadl | 70,0±9,6 | 70,7±12,4 | 70,3±10,9 | 71,9±10,7 | 73,2±15,3 | 72,6±13,1 | 69,3±9,8 | 73,6±8,4 | 71,4±9,2 | 0,113 | 0,855 | <0,0001 | 0,534 | 0,507 | 0,911 |
| S&E-ADL | 84,6±7,8 | 84,6±7,8 | 84,6±7,6 | 80,8±8,6 | 83,1±6,3 | 81,9±7,5 | 79,2±8,6 | 81,5±8,0 | 80,4±8,2 | 0,107 | 0,728 | <0,0001 | 0,433 | 0,019* | 0,674 |
| BELAsum | 1,18±0,19 | 0,95±0,33 | 1,06±0,29 | 1,07±0,36 | 0,91±0,31 | 0,99±0,34 | 1,03±0,26 | 0,92±0,31 | 0,98±0,29 | 0,225 | 0,786 | <0,0001 | 0,592 | 0,198 | 0,554 |
| BELAemot | 1,25±0,19 | 1,05±0,38 | 1,15±0,31 | 1,08±0,30 | 1,02±0,34 | 1,05±0,31 | 1,03±0,22 | 0,99±0,31 | 1,01±0,26 | 0,189 | 0,491 | <0,0001 | 0,803 | 0,082 | 0,387 |
| BELAsympt | 1,13±0,38 | 0,97±0,36 | 1,05±0,37 | 1,19±0,46 | 0,93±0,37 | 1,05±0,31 | 1,10±0,38 | 0,92±0,29 | 1,01±0,34 | 0,111 | 0,845 | <0,0001 | 0,244 | 0,714 | 0,659 |
| BELAsoz | 1,24±0,30 | 0,88±0,43 | 1,06±0,41 | 1,01±0,53 | 0,81±0,37 | 0,90±0,45 | 1,04±0,35 | 0,96±0,45 | 1,00±0,40 | 0,182 | 0,775 | <0,0001 | 0,437 | 0,165 | 0,283 |
| BELAkog | 1,29±0,67 | 0,90±0,69 | 1,10±0,69 | 1,14±0,44 | 1,08±0,84 | 1,11±0,66 | 1,08±0,45 | 0,92±0,80 | 1,00±0,65 | 0,133 | 0,815 | <0,0001 | 0,238 | 0,491 | 0,267 |

alle Daten sind als MW±SD dargestellt; IG, Interventionsgruppe (N=13); KG, Kontrollgruppe (N=13); Gesamt (N=26); ICC, Intraclasscorrelation; $\beta_{\text{Ausgangswert}}$, Regressionskoeffizient des Ausgangswertes der jeweiligen Skala; * $p < 0,05$; p-Werte Tukey-adjustiert;

BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

Wenngleich sich das berichtete absolute Belastungserleben durch emotionale und soziale Aspekte des IPS sowie körperliche und kognitive Beschwerden mit Hilfe der Intervention nicht nachweisbar reduzieren ließ, so gaben die Teilnehmer der IG dennoch eine Reduktion der Belastung in den veränderungssensitiven Subskalen des BELA an. Unmittelbar postinterventionell zu T2 war dies neben dem Gesamtwert für die Subskalen emotionale und soziale Belastungen der Fall. Im Follow-up erreichte nur die Verbesserung der emotionalen Belastung statistische Signifikanz (Tabelle 13).

Tab. 13: Angaben der IG-Teilnehmer (N=13) zur postinterventionellen Veränderung der Belastungen durch die IPS-Erkrankung

| | T2 [#] | p-Wert ¹ | T3 [#] | p-Wert ¹ |
|--|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| BELAgesamt Veränderung ^a | 0,13±0,13 | 0,003** | 0,09±0,15 | 0,066 |
| BELAemotional Veränderung ^a | 0,27±0,24 | 0,002** | 0,24±0,27 | 0,007** |
| BELAsymptom Veränderung ^a | 0,04±0,08 | 0,068 | -0,92±0,16 | 0,681 |
| BELAsozial Veränderung ^a | 0,11±0,16 | 0,033* | 0,09±0,16 | 0,079 |
| BELAkognitiv Veränderung ^a | 0,10±0,21 | 0,104 | 0,00±0,00 | - |

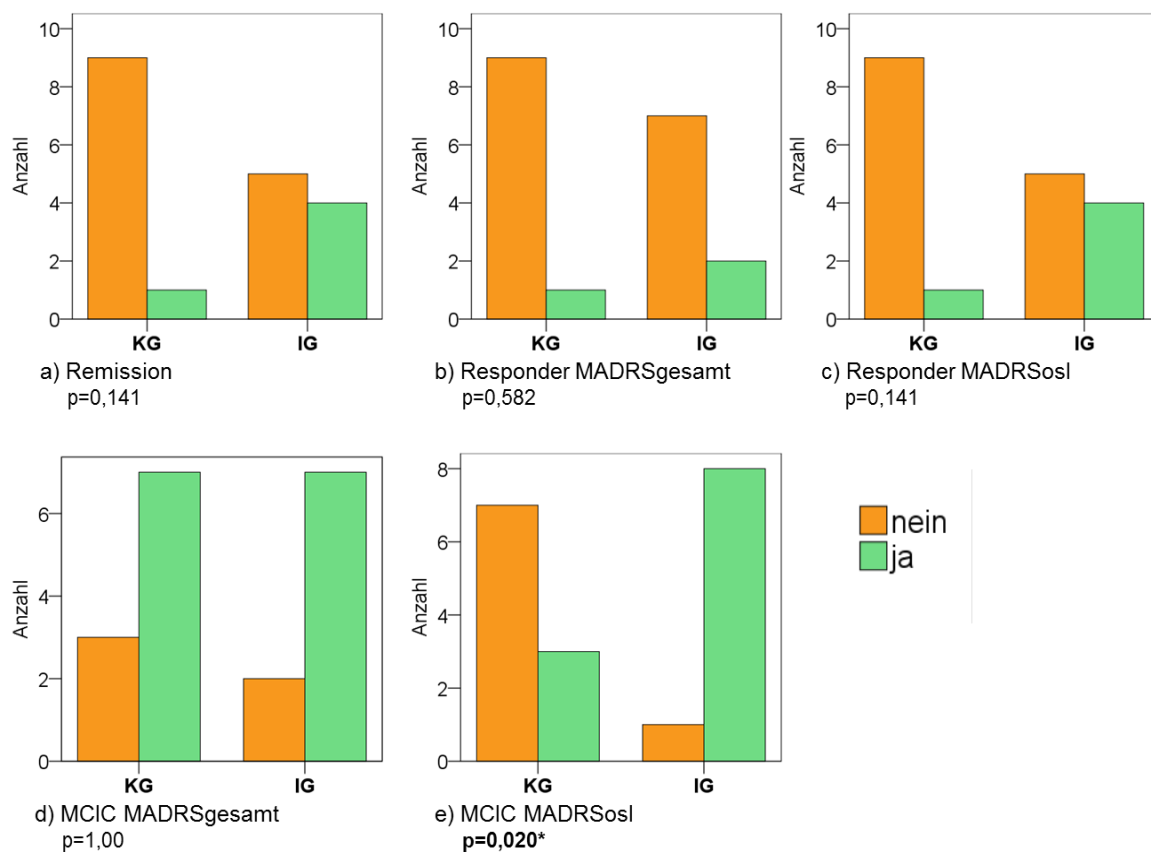
alle Daten sind als MW±SD dargestellt; [#] möglicher Wertebereich -2 bis +2; ¹ einfacher t-Test

4.2.2.2 Kategorialer Outcome: Remission, Responder und klinisch relevante Besserung

4.2.2.2.1 Erste 2 Durchgänge gemäß Studienprotokoll

Neben dem beschriebene Effekt auf die metrischen Outcomemaße wurde der Anteil der Patienten, welche entsprechend der MADRS Remission erreichten, als Therapie-responder gelten oder mindestens eine minimale, klinisch relevante Besserung der depressiven Symptomatik erreichten (MCIC; ≥ 2 Punkte) verglichen (Abbildung 11):

Es erreichten 44% (N=4) der IG Remission, verglichen mit nur 10% (N=1) der KG, dieser Gruppenunterschied verfehlte jedoch die statistische Signifikanz ($p=0,141$). Eine mindestens 50-prozentige Reduktion des MADRS-Summenscores erreichte in beiden Gruppen nur ein minimaler Teil der Patienten. Jedoch reduzierte sich der MADRS-Wert ohne Berücksichtigung der somatischen Items in der IG bei 44% (N=4), verglichen mit nur einem Kontrollprobanden (10%) um mindestens 50%, auch dieses Ergebnis verfehlte die statistische Signifikanz ($p=0,141$). Der Anteil der in der MADRS um mindestens zwei Punkte gebesserten Probanden war in den beiden Studiengruppen nahezu gleich, bei Ausschluss der somatischen Items wiesen jedoch 89% (N=8) der IG und nur 30% (N=3) der KG eine Besserung auf, dieser Unterschied erwies sich auch als statistisch signifikant ($p=0,020$).



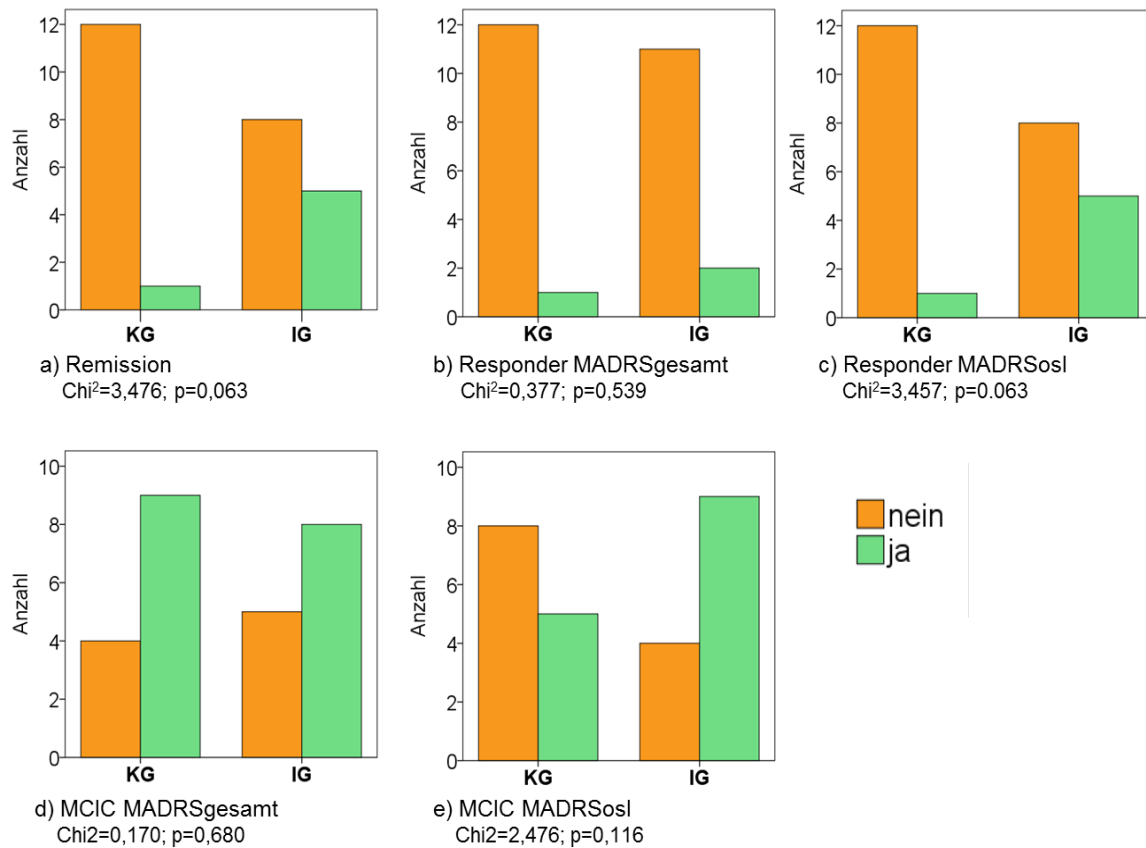
IG, Interventionsgruppe (N=9); KG, Kontrollgruppe (N=10); MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MCIC, minimal klinisch relevante Besserung; osl, ohne somatische Items

Abb. 11: Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSosl in der per Protokoll analysierten Stichprobe, erste zwei Untersuchungsdurchgänge

In der ITT-Stichprobe verliert letztgenannter Gruppenunterschied bei einem Verhältnis von 73 zu 30% gebesserten Patienten zugunsten der IG knapp die statistische Signifikanz ($p=0,086$).

4.2.2.2.2 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten

Auch für die Gesamtstichprobe erfolgte ein Vergleich der Remissions-, Response- und MCIC-Raten zwischen KG und IG (Abbildung 12): Es erreichten 38% (N=5) der IG Remission, verglichen mit nur 8% (N=1) der KG, dieser Gruppenunterschied verfehlte nur knapp statistische Signifikanz ($p=0,063$). Eine mindestens 50-prozentige Reduktion des MADRS-Summenscores erreichte in beiden Gruppen nur ein Bruchteil der Patienten. Jedoch reduzierte sich der MADRS-Wert ohne Berücksichtigung der somatischen Items in der IG bei 38% (N=5), verglichen mit nur einem Kontrollprobanden (8%) um mindestens 50%, auch dieses Ergebnis verfehlte knapp statistische Signifikanz ($p=0,063$). Der Anteil der in der MADRS um mindestens zwei Punkte gebesserten Probanden war in den beiden Studiengruppen nahezu gleich, bei Ausschluss der somatischen Items wiesen jedoch 62% (N=8) der IG und nur 38% (N=5) der KG eine Besserung auf.



IG, Interventionsgruppe (N=13); KG, Kontrollgruppe (N=13); MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MCIC, minimal klinisch relevante Besserung; osl, ohne somatische Items

Abb. 12: Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥2 Punkte in der MADRSosl in der per Protokoll analysierten Gesamtstichprobe

4.2.2.3 Veränderung spezifischer depressiver Symptome

Die MADRS-Items mit den höchsten Mittelwerten ($>2,0$) waren in der Gesamtstichprobe Beobachtete und Berichtete Traurigkeit, Innere Spannung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen (Abbildung 13a). Im Vergleich zu T1 reduzierten sich zu T2 die Mittelwerte der Traurigkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen am stärksten ($-0,5$ bzw. $-0,5$ bzw. $-0,6$ bzw. $-0,5$ Punkte). Für die IG und die KG fanden sich dabei verschiedene Muster, sowohl bezüglich der initialen Symptomatik, als auch bezüglich der Werteänderung: in der IG wurden die höchsten Mittelwerte für die Items Beobachtete und Berichtete Traurigkeit, Innere Spannung und Schlaflosigkeit erreicht, die stärkste postinterventionelle Reduktion verzeichneten Berichtete Traurigkeit ($-1,2$), Beobachtete Traurigkeit ($-0,9$) sowie Schlaflosigkeit, Untätigkeit und Suizidgedanken (je $-0,4$ Punkte, Abbildung 13b). Eine klinisch relevante Residualsymptomatik blieb bezüglich Konzentrationsstörungen und Innerer Spannung bestehen ($2,8$ bzw. $2,1$ Punkte MW). In der KG waren die Items Beobachtete Traurigkeit, Innere Spannung, Schlaflosigkeit und Konzentrationsstörungen diejenigen mit den höchsten initialen Mittelwerten, die stärkste Reduktion zu T2 verzeichneten Konzentrationsstörungen ($-0,9$), Schlaflosigkeit ($-0,6$) und Appetitveränderungen ($-0,5$ Punkte; Abbildung 13c).

Bei alleinigen Analyse der ersten zwei Interventionsdurchgänge ergab sich ein ähnliches Bild mit der stärksten Reduktion psychologischer Symptome in der IG (Berichtete Traurigkeit: $-1,4$; beobachtet Traurigkeit: $-0,9$; Gefühllosigkeit: $-0,7$ Punkte) und somatischer Symptome in der KG (Schlaflosigkeit: $-1,1$; Konzentrationstörungen: $-0,8$ Punkte; Daten nicht dargestellt).

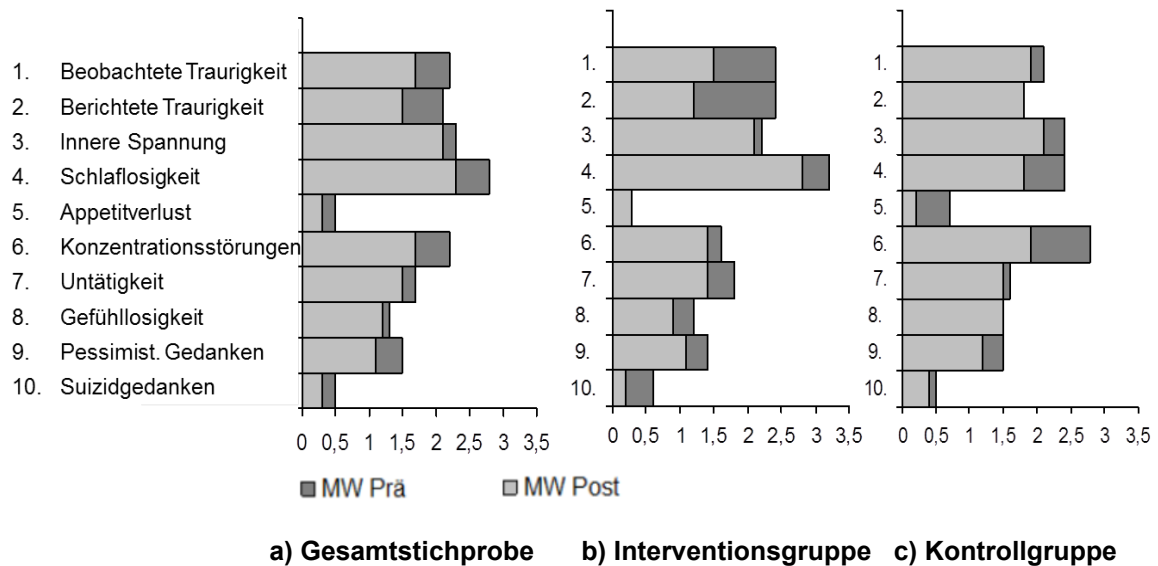


Abb. 13: Baseline- und postinterventionelle Mittelwerte der einzelnen MADRS-Items in der a) Gesamtstichprobe, b) Interventionsgruppe und c) Kontrollgruppe

4.2.2.4 Analyse von Moderatorvariablen der Interventionseffekte

Um mögliche Moderatoren auf die Veränderung der psychosozialen Outcomemaße zu identifizieren, wurden Geschlecht, Alter, die Anzahl der Begleiterkrankungen, die Schwere der IPS-Erkrankung (UPDRS), die Schwere der depressiven Symptomatik (MADRS), speziell negativ verzerrter depressiver Kognitionen (MADRS Item 9) und kognitive Funktionen (PANDA) als Kovariablen in die linearen Modelle aufgenommen. Vom vollständigen Modell bis zum Endmodell wurde sukzessive immer jeweils eine Kovariable mit dem aktuell höchsten p-Wert eliminiert. Die ebenfalls interessierende möglichen Moderatorvariablen psychiatrische Vorerkrankungen und Antidepressiva-Konsum konnten aufgrund zu geringer Streuung nicht berücksichtigt werden. Da in Relation zum geringen Stichprobenumfang und der Komplexität des Studiendesigns eine große Anzahl von Variablen berücksichtigt wurde, muss das statistische Modell als instabil gelten, die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren. Für die PPP-Stichprobe konnten mit diesem Verfahren keine Moderatorvariablen für die Veränderung der psychosozialen Outcomemaße über die Zeit und zwischen den Gruppen statistisch abgesichert werden (Daten nicht dargestellt). In der ITT-Stichprobe erwiesen sich die Anzahl der Begleiterkrankungen, sowie die Schwere des IPS und der depressiven Symptomatik zu Baseline als Moderatorvariablen auf die Veränderung des subjektiven körperlichen Gesundheitszustandes (VASsomat). Des Weiteren erreichte die Schwere depressiv verzerrter Kognitionen Signifikanz bezüglich ihres Einflusses auf die Veränderung des subjektiven Funktionsniveaus (VASadl) in der PPP- ($p=0,008$)

sowie der ITT-Stichprobe ($p=0,002$). In diesen beiden statistischen Modellen war der Compound Symmetry-Wert jedoch negativ, was auf die Instabilität bzw. Ungültigkeit des Modells hinweist ($CS = -1,358$ bzw. $-0,727$).

Weiterhin wurden zur Identifikation möglicher Moderatorvariablen auf den Interventionseffekt Responder gemäß der MADRS ohne somatische Symptome mit Nonrespondern verglichen (Tabelle 14). Dieses Vorgehen ist für das vorliegende komplexe Stichprobendesign statistisch nicht so zutreffend, wie die oben beschriebene Berücksichtigung von Kovariablen im linearen Modell. Es ermöglicht jedoch eine heuristische Suche nach möglichen Kovariablen, welche aufgrund der oben geschilderten Instabilität der komplexen linearen Modelle verfehlt werden bzw. aufgrund kategorialen Datenniveaus nicht berücksichtigt werden können. Responder und Nonresponder unterschieden sich in dieser Analyse nicht hinsichtlich soziodemografischer oder IPS-spezifischer Parameter bei Studienbeginn. Es fand sich lediglich ein Trend dahingehend, dass sich unter den Respondern mehr Patienten mit Halluzinationen befanden ($\chi^2=3,78$; $p=0,052$). Auch die kognitiven Funktionen, das Funktionsniveau und die Schwere der depressiven Symptomatik bei Studieneinschluss unterschieden sich nicht zwischen Respondern und Nonrespondern. Es fand sich jedoch ein Trend, dass sich der UPDRS-Summscore bei Respondern zu T2 im Vergleich zu T1 reduzierte, bei Nonrespondern jedoch erhöhte ($T=1,86$; $p=0,091$), wohingegen die beiden Subgruppen sich nicht hinsichtlich der Änderung des Motorik-Subscores III der UPDRS unterschieden ($T=0,23$; $p=0,823$). Der Anteil der Responder unterschied sich des Weiteren signifikant zwischen den drei aufeinanderfolgenden Durchgängen bzw. Gruppenkonstellationen: im zweiten Durchgang waren alle Teilnehmer Responder ($\chi^2=9,83$; $p=0,007$).

Tab. 14: Vergleich von Respondern und Nonrespondern gemäß der MADRS ohne somatische Items in der Interventionsgruppe (N=13) hinsichtlich soziodemografischer und krankheitsbezogener Parameter in der per Protokoll analysierten Stichprobe

| Interventionsgruppe | Responder osl (N=5) | Nonresponder osl (N=8) | Gesamt (N=13) | p-Wert |
|---|------------------------|---------------------------|------------------|---------------|
| Männer:Frauen (%) ^b | 1:4(20:80) | 4:4(50:50) | 5:8(38:62) | 0,279 |
| Alter in Jahren ^{a, b} | 64,0±8,0 | 60,8±9,0 | 62,0±8,4 | 0,524 |
| Ausbildung in Jahren ^{a, b} | 13,2±2,9 | 12,1±2,5 | 12,5±2,6 | 0,493 |
| Erkrankungsdauer ^{a, b} | 47,8±26,2 | 66,3±24,1 | 59,1±25,6 | 0,220 |
| Erkrankungsalter ^{a, b} | 60,0±9,1 | 55,3±8,3 | 57,1±8,6 | 0,354 |
| Begleiterkrankungen ^{a, b} | 2,2±2,3 | 1,9±1,7 | 2±1,9 | 0,775 |
| UPDRS Score III ^{a, b} | 17,8±8,0 | 17,8±9,2 | 17,8±8,6 | 0,992 |
| UPDRS Score gesamt ^{a, b} | 34,0±16,9 | 32,3±13,3 | 32,9±14,1 | 0,838 |
| Δ UPDRS III T1-T2 ^a | 0,00±2,5 | 0,6±5,7 | 0,4±4,6 | 0,823 |
| Δ UPDRS gesamt T1-T2 ^a | -3,0±5,9 | 4,0±7,0 | 1,3±7,3 | 0,091 |
| Halluzinationen (%) ^b | 2(40) | 0(0) | 2(15) | 0,052 |
| PANDA ^{a, b} | 22,2±5,0 | 22,0±6,0 | 22,1±5,4 | 0,952 |
| S&E adl ^{a, b} | 84,0±8,9 | 85,0±7,6 | 84,6±7,8 | 0,832 |
| MADRS gesamt ^{a, b} | 17,8±4,7 | 16,4±2,8 | 16,9±3,5 | 0,502 |
| Subj. Dauer Depr. ^{a, b} | 17,0±13,9 | 19,0±10,3 | 18,2±11,2 | 0,800 |
| Antidepressivum (%) ^b | 3(60) | 4(50) | 7(54) | 0,725 |
| Psych. Störung Vorgesichte (%) ^b | 1(20) | 4(50) | 5(38) | 0,279 |
| Durchgänge 1:2:3 | 0:4:1 | 5:0:3 | - | 0,007* |

^a MW±SD; ^b zu T1 erhoben; * p<0,05; für metrische Daten t-Test, für kategoriale Daten Chi²- bzw. Fisher-Test;

MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl=ohne somatische Items; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; UPDRS, Unified Parkinsons Disease Rating Scale

Über die definierte Response hinaus wurde untersucht, inwiefern sich Patienten mit und ohne MCIC in der MADRS ohne somatische Items in der IG und KG bzw. der Gesamtstichprobe unterschieden. Hierbei wurde ersichtlich, dass keinerlei Unterschiede hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, der IPS-Dauer und dem Erkrankungsalter, der Anzahl der Begleiterkrankungen, dem Funktionsniveau und der psychiatrischen Vorgeschichte zwischen gebesserten und nicht gebesserten Patienten bestehen (Tabelle 15). In der IG fand sich ein Trend dahingehend, dass Patienten mit MCIC eine höhere Schwere der motorischen Symptomatik aufwiesen ($T=-1.839$; $p=.093$). Dies war in der KG nicht der Fall ($T=-0,537$; $p=0,602$). In der KG sowie der Gesamtstichprobe wiesen jedoch Patienten mit MCIC eine Reduktion des UPDRS-Gesamtwertes auf, wohingegen sich dieser bei nicht gebesserten leicht erhöhte ($T=2,311$; $p=0,041$ bzw. $T=2,315$; $p=0,029$). Weiterhin befanden sich in der KG mehr Patienten mit Halluzinationen unter denjenigen mit Symptombesserung, ein Trend, der in der Gesamtstichprobe Signifikanz erreichte ($\text{Chi}^2=3,782$; $p=0,052$ bzw. $\text{Chi}^2=4,052$; $p=0,044$). In der Gesamtstichprobe erreichte auch die in den Subgruppen vorhandenen Tendenz, dass Patienten mit MCIC etwas schlechtere kognitiven Funktionen aufwiesen beinahe statistische Signifikanz ($T=1,924$; $p=0,067$). Des Weiteren besserte sich die depressive Symptomatik in der KG, nicht jedoch der IG bei denjenigen Patienten häufiger, welche zu T1 einen höheren Ausgangswert hatten ($T=-3,669$; $p=0,004$) und tendenziell auch bei denjenigen Patienten, welche zu T1 unter Halluzinationen litten ($\text{Chi}^2=3,782$; $p=0,053$). Dieser Trend wurde in der IG auch beobachtet, erreichte jedoch keine statistische Bedeutsamkeit. Auch bei dieser Analyse zeigte sich, dass sich der Anteil an hinsichtlich der depressiven Symptomatik gebesserten bzw. nicht gebesserten Patienten zwischen den drei aufeinanderfolgenden Durchgängen der Gesamtstudie unterschied, ein Ergebnis, welches jedoch nur in der KG statistische Signifikanz erreichte ($\text{Chi}^2=7,015$; $p=0,030$).

Tab. 15: Vergleich von klinisch relevant gebesserten und nicht gebesserten Teilnehmern gemäß der MADRS ohne somatische Symptome in der Interventions- und Kontrollgruppe und der Gesamtstichprobe

| | IG (N=13) | | | KG (N=13) | | | Gesamtstichprobe (N=26) | | | |
|--|-----------------|-----------------|--------|-----------------|------------------|---------------|-------------------------|-----------------|------------------|---------------|
| Besserung ≥ 2 Punkte MADRS _{osl} | Ja (N=9) | Nein (N=4) | p-Wert | Ja (N=5) | Nein (N=8) | p-Wert | Ja (N=14) | Nein (N=12) | Gesamt (N=26) | p-wert |
| Männer:Frauen (%) ^b | 3:6(33:67) | 2:2(50:50) | 0,569 | 3:2(60:40) | 5:3(63:37) | 0,928 | 6:8(43:57) | 7:5(58:42) | 13:13 (50:50) | 0,431 |
| Alter in Jahren ^{a, b} | 63,4 \pm 8,9 | 58,8 \pm 7,4 | 0,378 | 61,4 \pm 11,7 | 64,6 \pm 6,5 | 0,529 | 62,7 \pm 9,6 | 62,7 \pm 7,1 | 62,7 \pm 8,3 | 0,989 |
| Ausbildung in Jahren ^{a, b} | 12,2 \pm 2,7 | 13,3 \pm 2,6 | 0,535 | 15,4 \pm 3,5 | 14,4 \pm 2,7 | 0,561 | 13,4 \pm 3,3 | 14,0 \pm 2,6 | 13,7 \pm 2,9 | 0,589 |
| Erkrankungsdauer ^{a, b} | 55,6 \pm 21,0 | 67,3 \pm 36,3 | 0,472 | 57,2 \pm 51,8 | 104,1 \pm 82,5 | 0,282 | 56,1 \pm 33,2 | 91,8 \pm 70,8 | 72,7 \pm 55,7 | 0,105 |
| Erkrankungsalter ^{a, b} | 58,8 \pm 9,6 | 53,3 \pm 4,3 | 0,304 | 56,8 \pm 8,2 | 56,0 \pm 8,2 | 0,868 | 58,1 \pm 8,9 | 55,1 \pm 7,1 | 56,7 \pm 8,1 | 0,358 |
| Begleiterkrankungen ^{a, b} | 1,8 \pm 1,9 | 2,5 \pm 1,9 | 0,544 | 2,4 \pm 2,1 | 1,8 \pm 1,7 | 0,545 | 2,0 \pm 1,9 | 2,0 \pm 1,7 | 2,0 \pm 1,8 | 1,00 |
| UPDRS Score III ^{a, b} | 20,4 \pm 8,4 | 11,8 \pm 6,1 | 0,093 | 19,6 \pm 12,6 | 16,9 \pm 5,8 | 0,602 | 20,1 \pm 9,6 | 15,2 \pm 6,2 | 17,8 \pm 8,4 | 0,137 |
| UPDRS Score gesamt ^{a, b} | 36,3 \pm 12,8 | 25,3 \pm 15,5 | 0,202 | 38,0 \pm 24,3 | 33,5 \pm 5,0 | 0,614 | 36,9 \pm 16,9 | 30,8 \pm 9,9 | 34,1 \pm 14,2 | 0,276 |
| Δ UPDRS III T1-T2 ^a | 0,1 \pm 3,6 | 1,0 \pm 7,0 | 0,763 | -3,4 \pm 4,9 | 0,8 \pm 4,3 | 0,139 | -1,1 \pm 4,3 | 0,8 \pm 5,0 | -0,2 \pm 4,7 | 0,291 |
| Δ UPDRS gesamt T1-T2 ^a | -0,7 \pm 5,5 | 5,8 \pm 9,7 | 0,148 | -6,0 \pm 6,9 | 2,5 \pm 6,2 | 0,041* | -2,6 \pm 6,3 | 3,6 \pm 7,2 | 0,3 \pm 7,3 | 0,029* |
| Halluzinationen (%) ^b | 2(22) | 0(0) | 0,305 | 2(40) | 0(0) | 0,052 | 4(29) | 0(0) | 4(15) | 0,044* |
| PANDA ^{a, b} | 21,1 \pm 5,1 | 24,3 \pm 6,2 | 0,356 | 22,5 \pm 7,1 | 26,1 \pm 4,1 | 0,281 | 21,5 \pm 5,5 | 25,5 \pm 4,7 | 23,4 \pm 5,4 | 0,067 |
| S&E adl ^{a, b} | 84,4 \pm 7,3 | 85,0 \pm 10,0 | 0,911 | 82,0 \pm 11,0 | 86,3 \pm 5,2 | 0,359 | 83,6 \pm 8,4 | 85,8 \pm 6,7 | 84,6 \pm 7,6 | 0,461 |
| MADRS gesamt ^{a, b} | 17,3 \pm 3,9 | 16,0 \pm 2,8 | 0,552 | 20,4 \pm 3,6 | 15,3 \pm 1,5 | 0,004* | 18,4 \pm 3,9 | 15,5 \pm 1,9 | 17,1 \pm 3,4 | 0,028* |
| Antidepressivum (%) ^b | 4(44) | 3(75) | 0,308 | 4(80) | 2(25) | 0,053 | 8(57) | 5(42) | 13 (50) | 0,431 |
| Psych. Störung Vorge- schichte (%) ^b | 3(33) | 2(50) | 0,569 | 1(20) | 4(50) | 0,279 | 4(29) | 6(50) | 10 (38) | 0,263 |
| Durchgänge 1:2:3 | 4:4:1 | 1:0:3 | 0,057 | 0:3:2 | 6:1:1 | 0,030* | 4:7:3 | 7:1:4 | - | 0,069 |

^a MW \pm SD; ^b zu T1 erhoben; * p<0,05; für alle metrischen Daten t-Test, für alle kategorialen Daten Chi²- bzw. Fisher-Test; IG, Interventionsgruppe; KG, Kontrollgruppe;

BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items; PANDA, Parkinson Neuropsychiatric Assessment; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; VAS, Visuelle Analogskala

4.2.2.5 Zusammenhang der Patientenurteile mit den Interventionseffekten

Um zu ermitteln, inwiefern sich das Urteil der Patienten in den Interventionseffekten wiederfindet, wurden Responder und Nonresponder entsprechend der MADRS ohne somatische Items hinsichtlich ihrer Aussagen zu Nützlichkeit, Umsetzbarkeit und organisatorischen Belangen der Intervention verglichen. Patienten beider Gruppen waren im Mittel bei acht Gruppentreffen anwesend. Es wurde ersichtlich, dass Responder im Mittel angaben, sich etwas besser auf die Inhalte der Sitzungen konzentriert haben zu können, diese Tendenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($\chi^2=6,741$; $p=0,135$). Darüber hinaus fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung des Gesamtprogramms (Tabelle 16). Die in Abbildung 7 dargestellten Angaben einzelner Patienten, bestimmte Sitzungen seien „nicht hilfreich“ stammen alle von Nonrespondern.

Tab. 16: Vergleich von Respondern und Nonrespondern gemäß der MADRS ohne somatische Items in der Interventionsgruppe (N=13) hinsichtlich ihrer Beurteilung des Programms

| Interventionsgruppe | Responder osl (N=5) | Nonresponder osl (N=8) | Gesamt (N=13) | p- Wert ¹ |
|---|------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------|
| Konzentration „sehr gut“ | 4 (80) | 3 (38) | 7 (54) | .135 |
| Programm „sehr hilfreich“ | 1 (25) | 3 (43) | 4 (36) | .634 |
| Fühle mich „sehr gut“ informiert | 1 (25) | 3 (43) | 4 (36) | .634 |
| Inhalte „sehr anschaulich+verständlich“ | 3 (75) | 6 (86) | 9 (82) | .687 |
| Informationsmenge „genau richtig“ | 2 (67) | 7 (100) | 9 (90) | .253 |
| „fast alle“ Inhalte nutzbar | 2 (50) | 1 (14) | 3 (27) | .463 |
| Anzahl der Treffen „genau richtig“ | 2 (50) | 6 (86) | 8 (72) | .392 |
| Frequenz der Treffen „genau richtig“ | 1 (33) | 7 (100) | 8 (80) | .121 |

alle Angaben in N (%); ¹ χ^2 - bzw. Fisher-Test;

MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Prüfung der Durchführbarkeit, Akzeptanz und Wirksamkeit einer psychoedukativen Gruppenintervention bei Patienten mit IPS und mäßigen, klinisch relevanten depressiven Symptomen. Hierfür wurde auf Grundlage bereits entwickelter psychologischer Programme zur Krankheitsbewältigung, sowie in Anlehnung an Psychoedukation und KVT primärer depressiver Störungen ein leicht zugängliches, breit einsetzbares neun-wöchiges Programm für IPS-Patienten-Kleingruppen entwickelt. Dieses wurde in einer unizentrischen, raterverblindeten Studie mit kontrollierter Randomisierung und Wartekontrollgruppe mit einem Follow-up-Zeitraum von sechs Monaten evaluiert. Es wurden insgesamt 26 Patienten in die Studie eingeschlossen, fünf beendeten die Studienteilnahme nicht, fünf nahmen konsekutiv sowohl an KG als auch IG teil. Es konnten 19 Fälle entsprechend des Studienprotokolls analysiert werden, unter Erweiterung des Protokolls um die Analyse der zweifach allokierten Patienten aus dem dritten Untersuchungsdurchgang 26 Fälle. Es wurde postuliert, dass sich das Gruppenprogramm als gut durchführbar erweist und von den Teilnehmern als hilfreich erlebt wird. Die Rekrutierung geeigneter Teilnehmer gestaltete sich schwieriger als vermutet. Darüber hinaus erwies sich die Intervention mit einer geringen Abbruchrate von 10% als gut durchführbar, alle Gruppentreffen und Untersuchungszeitpunkte konnten wie im Studienprotokoll vorgesehen realisiert werden. Die Teilnehmer zeigten in weiten Teilen Verständnis für die Inhalte des Programms. Sie gaben an, im Wesentlichen mit strukturellen Aspekten wie Informationsmenge, Sitzungsanzahl und –frequenz zufrieden zu sein, bewerteten die Inhalte als anschaulich und verständlich präsentiert und gaben an, sich ausreichend gut darauf konzentrieren zu können. Darüber hinaus wurde das Programm als informativ, hilfreich und nützlich bewertet. Ferner wurde postuliert, dass sich die fremd- und selbstgeratete Depressivität, sowie das Belastungserleben und der subjektive psychische Gesundheitszustand der Teilnehmer durch die Intervention bessern. Für das primäre Outcomemaß MADRS konnten im Rahmen dieser Untersuchung jedoch keine signifikanten Interventionseffekte nachgewiesen werden, wenngleich sich zu T2 ein hypothesenkonformer Trend zeigte. Unter Auslassung der bei IPS-D begrenzt aussagekräftigen somatischen Items der MADRS konnte für die ersten zwei Durchgänge unmittelbar postinterventionell ein signifikanter Interventionseffekt mit einer hohen korrigierten Effektstärke von $d=1,148$ erreicht werden. Bei Analyse aller drei Untersuchungsdurchgänge verlor die erreichte, in der Höhe als mittel einzuordnende korrigierte Effektstärke von $d=0,61$ statistische Signifikanz. Es erreichte ein nahezu signifikant größerer Anteil der Interventionsteilnehmer Remission bzw. zeigte Therapie-response, als Wartegruppenteilnehmer, ein hoher Anteil der IG erreichte eine klinisch re-

levante Besserung der depressiven Kernsymptomatik. Bezüglich selbstgerateter Depressivität, subjektivem Gesundheitszustand und Belastungserleben konnten keine Interventionseffekte nachgewiesen werden. Wie erwartet konnte keine Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden, für subjektiven körperlichen Gesundheitszustand und subjektives sowie objektives Funktionsniveau fand sich ein minimaler Trend zugunsten der Intervention.

5.1 Studienziel und Relevanz

Es besteht hoher Bedarf an psychosozialen Interventionen zur Besserung der IPS-D. Die Prävalenz depressiver Syndrome ist bei IPS konsistent über alle Untersuchungen hinweg im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht, zudem persistieren diese häufig (Nilsson, et al., 2002; Reijnders, et al., 2008; Rojo, et al., 2003). IPS-D ist neben dem Leiden der Betroffenen mit geringerem Funktionsniveau, abnehmender Lebensqualität, stärkerem kognitiven Abbau, höherer Angehörigenbelastung sowie höheren Therapiekosten assoziiert (Dodel, et al., 1998; Holroyd, et al., 2005; Marras, et al., 2008; Starkstein, et al., 1992). Milde, subsyndromale depressive Symptome sind ebenfalls mit hohen Belastungen verbunden, sie verschlechtern sich häufig, die Spontanremissionsrate ist gering (Ravina, et al., 2009). Aufgrund der demografischen Entwicklung ist mit einer steigenden Anzahl von IPS-Patienten zu rechnen, aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten der somatischen Beschwerden mit zunehmender Überlebensdauer und zunehmender Bedeutung psychosozialer Aspekte. Des Weiteren verschiebt sich die Phase der Erwerbstätigkeit ins höhere Alter, wodurch frühe Erwerbsunfähigkeit steigende sozioökonomische und psychosoziale Konsequenzen mit sich bringt. Somatische antidepressive Therapieverfahren sind nicht ausreichend in ihrer Wirksamkeit speziell für die IPS-D untersucht, ihre Wirksamkeit ist nur bedingt gesichert und die Anwendung durch Nebenwirkungsrisiken eingeschränkt (Reiff, et al., 2005; Rocha, et al., 2013). Dopaminagonisten sind hinsichtlich ihrer antidepressiven Wirkung mangelhaft untersucht, ihr Einsatz erscheint insbesondere bei an Wirkfluktuationen und end-of-dose-Phänomenen gekoppelten depressiven Symptomen sinnvoll (Leentjens, 2011; Rektorova, et al., 2003). Die Zugangsbarrieren zu psychologisch-psychiatrischer Unterstützung für IPS-Patienten sind hoch (Dobkin, et al., 2013). Seitens der Patienten besteht entsprechend einer Befragungsstudie (Oehlberg, et al., 2008) ein starker Wunsch nach psychosozialer Unterstützung: mehr als die Hälfte der befragten Patienten gaben als vermutete Ursache für ihre depressiven Symptome die psychosozialen Auswirkungen von IPS an, nur 11% von ihnen mögliche neurobiologische Veränderungen und 33% andere kritische Lebensereignisse. Entsprechend dieses subjektiven

Krankheitsmodells haben 55% eine positive Einstellung zu PT sowie Selbsthilfeinitiativen. Eine medikamentöse Therapie wird zwar auch von vielen Befragten in Betracht gezogen, die Bedenken ihr gegenüber sind jedoch stärker ausgeprägt (Dobkin, et al., 2013). IPS erhöht als chronischer Stressor das Risiko für depressive Erkrankungen (Rod, et al., 2013), bei chronischem Stress wirken zudem akute Ereignisse maligner (Hammen, et al., 2009). Des Weiteren erhöhen prämorbid affektive Erkrankungen das Risiko für psychische, insbesondere affektive Beschwerden bei IPS (Klepac, et al., 2010), weshalb insbesondere vorbelastete und psychosozial durch die IPS-Erkrankung stark beeinträchtigte Patienten Interventionen zur Krankheitsbewältigung angeboten werden sollten. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war trotz patientenseitig subjektiv sowie objektiv hohen Bedarfs noch keine einzige kontrollierte Untersuchung zu depressions-spezifischen psychosozialen Interventionen bei IPS publiziert. Insbesondere eine leichte Zugänglichkeit erschien erstrebenswert.

5.2 Intervention

Auf dieser Basis wurde das untersuchte neunwöchige psychologisch-psychoedukative Gruppenprogramm als zielgerichtete, aber niederschwellige Intervention zur Besserung der IPS-D entwickelt. Zur theoretischen und praktischen Fundierung wurde wie in Kapitel 3.1 beschrieben sowohl bezüglich der inhaltlichen als auch der formalen Gestaltung auf bereits entwickelte Programme zur IPS-Krankheitsbewältigung sowie Psychoedukation und KVT primärer depressiver Störungen zurückgegriffen, um die positiven Aspekte dieser Ansätze zu vereinen und einen hohen Grad an Evidenzbasierung zu erreichen: Es wurde entsprechend der Ziele von Psychoedukation zu psychischen Störung die Vermittlung von Entstehungsmodellen der IPS-D und Selbsthilfestrategien sowie Entstigmatisierung anvisiert, um den Umgang der Betroffenen mit der Erkrankung zu verbessern (DGPPN, et al., 2009). Mit Verhaltensaktivierung, kognitiven Elementen und dem Modul zu Sozialer Kompetenz kamen klassische Elemente der KVT zum Einsatz, welche das am besten untersuchte und wirksamste PT-Verfahren primärer Depression darstellt (Cuijpers, et al., 2013a). Inhaltliche Schwerpunkte wie die krankheitsbezogenen Kommunikation und Besonderheiten, z. B. bezüglich der Gestaltung der Verhaltensaktivierung wurden den Patienten-Programmen von Leplow (2006), Macht und Ellgring (2003) und Ellgring et al. (2006) entlehnt und speziell für depressive Patienten angepasst. Kognitive und motorische Defizite von IPS-Patienten wurden durch Strukturierung, Wiederholung und schriftlicher Aushändigung der Inhalte Rechnung getragen. Dem besonderen Charakter negativer Kognitionen bei IPS (Cole and Vaughan, 2005b) wurde durch die Vermittlung von Distractionstechniken und Ressourcenaktivierung neben klassischen Techniken der kog-

nitiven Umstrukturierung begegnet. Programme zur Krankheitsbewältigung wurden ebenso wie die in dieser Studie untersuchte Intervention bisher im Gruppensetting erprobt, KVT-Studien zur IPS-D dagegen zumeist im Einzelsetting. Entsprechend der Metaanalyse von Grawe (1994) ist PT in der Gruppe eine mindestens gleichwertige Alternative zur Einzeltherapie, die allgemeinen Wirkfaktoren sind auch im Gruppensetting gegeben. Auf Basis dieser, sich auf PT im engeren Sinne beziehenden Aussagen schienen auch für die Durchführung eines psychoedukativen IPS-Programms die Vorteile des Gruppensettings zu überwiegen (siehe auch Kapitel 3.2). Die Kontakte zu Gleichbetroffenen sind insbesondere bei dem häufig zu beobachteten sozialen Rückzug und sozialer Unsicherheit von IPS-Patienten von großem Wert. Bezüglich der Frequenz wurden Ergebnisse der PT-Forschung zu Grunde gelegt: so sind wöchentliche Sitzungen mit einer schnelleren Besserung verbunden, als 14-tägige (Erekson, et al., 2015), insbesondere bei älteren Patienten sollte die Frequenz nicht geringer sein, um Vergessen vorzubeugen. Häufigere Sitzungen sind mit einer noch zügigeren Besserung depressiver Symptome verbunden (Cuijpers, et al., 2013b), es muss jedoch auch genug Zeit verbleiben, um die Inhalte im Alltag zu erproben. Zudem sollten IPS-Patienten mit körperlichen Einschränkungen, beruflichen oder sonstigen terminlichen Verpflichtungen nicht überstrapaziert werden.

5.3 Stichprobenzusammensetzung

Durch die aktive Rekrutierung der Patienten in einer Spezialambulanz wurde einem breiten Spektrum die Teilnahme ermöglicht. Über die Hälfte der in Screening für geeignet befundenen Patienten war nicht in die Studie einschließbar. Dies war nur bei 6% der Fall, weil sie eine psychosoziale Intervention als für sich nicht relevant ansahen. Der hohe Anteil von 45%, bei dem der organisatorische Aufwand bzw. gesundheitliche Einschränkungen einer Teilnahme im Weg standen, zeigt die Notwendigkeit einer möglichst wohnortnahen Versorgung, psychologischer Angebote in Rehakliniken sowie der Entwicklung teletherapeutischer Angebote (Calleo, et al., 2015; Dobkin, et al., 2011c; Leplow, 2006; Veazey, et al., 2009). Das sich 7% der gescreenten Patienten psychisch nicht in der Lage sahen, an der Intervention teilzunehmen, bestätigt epidemiologische Untersuchungen, wonach auch schwere depressive Störungen bei IPS auftreten (Lieberman, 2006), welche die Patienten extrem einschränken und eine komplexe, multimodale Leitlinientherapie erfordern.

Die eingeschlossenen Patienten wiesen im Mittel mäßig schwere depressive Symptome auf. Es wurde keine Diagnose einer depressiven Störung gestellt, sondern die Schwere depressiver Symptomatik beurteilt. Dies erschien angemessen, da die DSM-Kriterien nicht

für IPS validiert sind. Die MADRS weist eine hohe Übereinstimmung mit den diagnostischen Kriterien auf und ist aufgrund elaborierter CutOff-Werte gut zur Untersuchung der IPS-D geeignet (Leentjens, et al., 2000). Es wurden gleich viele Männer und Frauen eingeschlossen, im Bevölkerungsdurchschnitt sind jedoch mehr Männer von IPS betroffen. Dies zeigt möglicherweise eine Präferenz psychosozialer Interventionen durch Frauen, welche sich auch in der Stichprobe von (Dobkin, et al., 2011c) wiederfindet, nicht jedoch in anderen Untersuchungen (Dobkin, et al., 2011a; Troeung, et al., 2014; Veazey, et al., 2009). Das Erkrankungsalter der eingeschlossenen Patienten liegt im für IPS üblichen Bereich (Pringsheim, et al., 2014), die breite Spanne der Erkrankungsdauer bestätigt, dass die IPS-D im gesamten Krankheitsverlauf auftreten kann (Schrag, 2006). Die hohe Prävalenz psychischer Störungen in der Vorgeschichte sowie die im Mittel lange subjektive Dauer der in der Schwere schwankenden, aber persistierenden depressiven Symptomatik spiegelt bisherige Befunde wieder (Dissanayaka, et al., 2014; Leentjens, et al., 2002; Storch, et al., 2008). Auch das Symptomprofil der eingeschlossenen Patienten ist entsprechend epidemiologischer Untersuchungen typisch für die IPS-D (Cummings, 1992; Riedel, et al., 2010b; Starkstein, et al., 2011). Die ebenfalls häufig beschriebene Ängstlichkeit wurde in dieser Untersuchung nicht separat erfasst, ebenso wenig wie Apathie. Ängste können sich hinter dem Symptom „innere Anspannung“ verbergen. Eine Abgrenzung von Patienten mit apathischer und ängstlicher IPS-D wie von Brown und Kollegen vorgeschlagen (2011) und entsprechende differentielle Wirksamkeitsprüfung der Intervention ist mit den verwendeten Verfahren nicht möglich.

Die höhere Anzahl sonstiger gesundheitlicher Probleme der Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrechen bei kürzeren IPS-Dauer erklärt deren Ausscheiden logisch schlüssig und legt nahe, dass nicht Merkmale der Intervention, sondern der organisatorische Aufwand der Studienteilnahme den Abbruch erfordert haben. Die holzschnittartige locf-Methode ist in diesen Fällen die Methode der ersten Wahl, sie lässt jedoch keine Rückschlüsse zu, ob die Intervention für diese Patientengruppe gleiche, weniger oder gar stärkere Effekte gehabt hätte. Bei sehr individuellen und multiplen Problemen erscheint das Gruppensetting jedoch als eher ungünstig (Zielke, 1994).

IPS-Patienten der neurologischen Spezialambulanz der Uniklinik Dresden sind erfahrungsgemäß sehr zur Studienteilnahme motiviert. Dieser per se erfreuliche Umstand unterstreicht die Bedeutung der oben beschriebenen Hindernisse zur Teilnahme an dieser Studie. Zudem ist die Motivation, einen Beitrag zum Erkenntnisgewinn zu leisten nicht gleichbedeutend mit Therapiemotivation bezüglich der IPS-D („Es soll mir besser gehen, ich will HILFE“) und Änderungsmotivation („ICH möchte etwas ändern, damit es mir besser geht“), zwei unabdingbaren Voraussetzungen für den Erfolg psychologischer Interven-

tionen (Berking and Kowalsky, 2012). Sowohl in den Vorgesprächen als auch in der Programmevaluation war eher der Erfahrungsaustausch ein von den Patienten als wichtig benannter Punkt, als eine spezifische Änderungsmotivation. Kürze und Strukturiertheit der Intervention ließen wiederum nur sehr begrenzt die individuelle Erarbeitung der genannten Motive zu. In einer „echten“ PT-Studie, zudem im Einzelsetting, mag dieses Problem etwas geringer sein, da Label und Vorgehen eindeutiger sind. Durch die genannten Besonderheiten der untersuchten Stichprobe ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

5.4 Akzeptanz und Umsetzbarkeit

Die Umsetzbarkeit des PsyPro-Programmes hat sich mit einer mit anderen psychosozialen Interventionen vergleichbaren Abbruchquote und der Realisierbarkeit aller Interventions- und Untersuchungstermine als gut erwiesen (Dobkin, et al., 2011a; Troeung, et al., 2014). Dies spiegelt sich auch im positiven Feedback der Teilnehmer hinsichtlich organisatorischer Belange wieder. Vollständige Daten zum Urteil der Teilnehmer über das Programm wären erstrebenswert, da bei fehlenden keine Abgrenzung möglich ist, ob die Angaben aus Unzufriedenheit oder wegen Zeitmangel, Erschöpfung oder motorischen Defiziten nicht gemacht wurden. Dies konnte leider nicht gewährleistet werden, wenngleich die Rücklaufquote mit über 90% als zufriedenstellend einzustufen ist. Die Konzentrationsfähigkeit war, wie beim IPS zu erwarten, nicht optimal, aber insgesamt zufriedenstellend. Eine unmittelbare Kontrolle der Antworten wurde unterlassen, um sozial erwünschten Antworten vorzubeugen und die Patienten nicht z. B. durch Verständnisfragen einer Leistungssituation auszusetzen. Bei deren schriftlicher Auswertung wurden neben einem allgemein guten Verständnis einige Missverständnisse, z. B. bezüglich des Ziels kognitiver Distractionstechniken, ersichtlich. Deren Aufnahme und Korrektur unmittelbar im Lauf der Intervention wäre günstiger gewesen, als eine postinterventionelle Kenntnisnahme. Dies lässt sich im Studiensetting jedoch aufgrund des standardisierten Ablaufs schwer realisieren, zudem erfordert die Adressierung von Missverständnissen ebenso wie Konzentrationsproblemen im Gruppensetting viel Feingefühl, damit sich einzelne Teilnehmer nicht bloßgestellt fühlen. Bei insgesamt zufriedenstellender Wahrnehmung des Programms als sehr oder einigermaßen hilfreich wäre es auch diesbezüglich erstrebenswert, Unzufriedenheit und wahrgenommene Defizite im naturalistischen Setting unmittelbar adressieren und entgegenwirken zu können, um die Wirkung der Intervention zu optimieren. Dies ist jedoch, ebenso wie die unmittelbare Umsetzung von Verbesserungsvorschlägen wie erhöhter Stundenzahl im Studiensetting nicht praktikabel. Zudem

liegt es in der Natur einer Gruppenintervention, dass nicht alle Inhalte für alle Teilnehmer gleichermaßen gewinnbringend sind. Die am positivsten bewertete Sitzung ist rein praktischer Natur, die eher theoretischen Einführungen wurden negativer bewertet. Insofern erscheint eine noch stärkere Schwerpunktsetzung auf alltagsrelevante Übungen sinnvoll.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Patientenevaluation eine ähnlich hohe Akzeptanz, Zufriedenheit und Relevanz für die Patienten, wie in einer Voruntersuchung (Macht, et al., 2007). Andere Untersuchungen zu IPS-D-spezifischen Interventionen haben bedauerlicherweise diese Variablen nicht erhoben, obwohl sie sowohl für die Weiterentwicklung von Interventionen als auch für die Beantwortung der Frage nach der Relevanz im Sinne von Nachfrage, Nutzenerwartung und Zufriedenheit der Teilnehmer bedeutsam sind. Dies ist die dritte Ebene neben Effektivität und Effizienz, auf welcher Evaluationen im Gesundheitswesen erfolgen sollten (Schwartz and Dörning, 1992). Sie gilt als wichtiges Outcomemaß, da die Effektivitätserwartung der Patienten das Outcome sowohl bei Psychopharmaka- als auch PT-Studien beeinflusst (Sotsky, et al., 1991). Zudem sprechen zufriedene Patienten möglicherweise positiv über die Intervention und helfen somit, das Stigma psychologischer Probleme und Behandlungen zu reduzieren (Hundt, et al., 2013).

5.5 Interventionseffekte

Für die ersten zwei, gemäß Studienprotokoll untersuchten Interventionsdurchgänge konnten höhere Effektstärken für das primäre Outcomemaß der fremdgerateten Depressivität erreicht werden, als bei der Auswertung aller drei Interventionsdurchgänge mit komplexem Stichprobendesign. Dies schlägt sich auch in einem signifikanten Zeit x Gruppe-Interaktionseffekt für die MADRS unter Auslassung der somatischen Symptome sowie leicht höheren Raten der Response, Remission und klinisch relevanten Besserung der psychologischen Kernsymptome nieder. Hierfür ist für erstgenannten Effekt auch das konservativere statistische Modell, in allererster Linie jedoch inhaltliche Gründe ausschlaggebend: Die Teilnehmer der IG des dritten Durchgangs waren alle ehemalige KG-Teilnehmer, welche nach der initialen Studienteilnahme weiterhin depressive Symptome aufwiesen, also vergleichsweise chronisch depressiv und somit möglicherweise schwerer interventionell zu erreichen waren. Zum anderen war der zweite Interventionsdurchgang mit vier Respondern bei vier IG-Teilnehmern der erfolgreichste, was sich bei der Analyse von nur 19 Patienten stärker auswirkt, als bei 26 Patienten. Diese beiden Aspekte werden weiter unten als mögliche Moderatorvariablen auf den Interventionseffekt noch ausführlicher diskutiert.

Der vergleichsweise etwas geringere Effekt der Intervention in der ITT-, verglichen mit der PPP-Stichprobe erklärt sich einerseits durch den Ausschluss der Möglichkeit einer Verbesserung bei Anwendung der locf-Methode auf Patienten, welche die Studienteilnahme abbrachen. Andererseits erklärt sie sich inhaltlich durch z.B. den Abbruch antidepressiver Medikation einer IG-Teilnehmerin und die Aufnahme einer komplexen Reha-Maßnahme einer KG-Teilnehmerin, welche von der Analyse laut Studienprotokoll ausgeschlossen wurden.

Mithilfe der verwendeten Untersuchungsmethoden konnten die Forschungshypothesen nicht bestätigt werden. Dies entspricht jedoch nicht der Annahme der Nullhypothese in dem Sinne, dass die Intervention ohne positive Effekte auf die IPS-D ist. Bei der Analyse der ersten zwei Interventionsdurchgänge konnte für die MADRS eine als hoch einzustufende Effektstärke von $d > 1,0$ für die gesamte sowie die um somatische Items reduzierte MADRS erreicht werden. Bei immerhin ca. 40% der Interventionsteilnehmer konnte unmittelbar postinterventionell eine Remission der depressiven Symptomatik erreicht werden, ebenso viele gelten bei Auslassung der somatischen Items als Responder, verglichen mit 10 bzw. 7% der KG. Bei 89% der Teilnehmer der ersten zwei per Studienprotokoll analysierten Interventionsdurchgänge und 62% der Gesamtstichprobe besserte sich die depressive Kernsymptomatik in klinisch relevantem Ausmaß. Die Auslassung der somatischen Items der MADRS wurde in einer Validierungsstudie vorgeschlagen, um das Problem der Zuordnung dieser Symptome als IPS- oder IPS-D-bedingt zu umgehen (Leentjens, et al., 2000). Die Analyse der postinterventionellen Veränderungen der einzelnen Items spricht für dieses Vorgehen: es wurde ersichtlich, dass sich in IG und KG unterschiedliche Symptome gebessert hatten. Die deutliche Besserung des Kardinalsymptoms Traurigkeit spricht für zielgerichtete Effekte der Intervention, ebenso die Reduktion von Untätigkeit, pessimistischen Gedanken und Suizidabsichten. Bezüglich der zentralen depressiven Symptome Traurigkeit, Interessenverlust und Energiemangel blieb keine klinisch relevante Residualsymptomatik bestehen. Dies wäre bei ausschließlicher Analyse des MADRS-Summenwertes nicht ersichtlich, da hier nur ein kleiner Gruppenunterschied erreicht werden konnte. Insbesondere Konzentrationsstörungen haben sich in den zwei Gruppen sehr unterschiedlich entwickelt. Die signifikanten Zeiteffekte in der KG können insgesamt auf statistische Effekte im Sinne einer Tendenz zur Mitte, als Placeboeffekt („Jemand kümmert sich um (meine) psychische(n) Probleme im Umgang mit dem IPS“) oder auf die im Vergleich zur Routineversorgung häufigeren Visiten mit bei gegebener Notwendigkeit somatischen Interventionen interpretiert werden. Eine spezifische Erklärung für die stärkere Reduktion der somatischen Items Schlaf- und Appetitstörungen in der KG steht aus, für die zunächst sehr ausgeprägten Konzentrationsstörungen kommen

statistische Effekte in Betracht. Dass sich die Interventionseffekte zum Katamnesezeitpunkt wieder nivelliert haben, deutet darauf hin, dass die Intervention nicht ausreichend intensiv war, um dauerhafte Verbesserungen der IPS-D zu erreichen. Die Verschlechterung auch der KG legt nahe, dass zu T2 oben beschriebener Placeboeffekt oder die kurz auseinanderfolgenden Arztvisiten T1 und T2 die positiven Effekte verursacht hat – oder der Zufall.

Die leichte hypothesenkonträre, wenn auch nonsignifikante Entwicklung der selbstberichteten Depressivität, des Belastungserlebens und unmittelbar postinterventionell auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist überraschend. Zu einem kleinen Teil mag sie in statistischen Effekten durch die ungleichen Ausgangswerte in KG und IG begründet sein. Playford (2003) schlägt eine weitere Erklärung für die negative Entwicklung der subjektiven Lebensqualität infolge einer multimodalen Reha-Behandlung vor: so ist diese neben objektiven Kriterien auch durch den Vergleich des Gesundheitszustandes mit einem Ideal- oder Wunschzustand bestimmt. Möglicherweise wurde das Bewusstsein für eigene psychosoziale Probleme durch die Intervention geschärft und eine Idealvorstellung aufgebaut, welche jedoch nicht erreicht werden konnte, sei es, weil sie überhöht war, sei es, weil Dosis und Art der Intervention nicht suffizient waren. Dies erscheint möglich, da sich die fremdgeratete Depressivität gebessert hat und die Patienten ihr Belastungserleben nach der Intervention als deutlich reduziert angaben, den IST-Zustand jedoch entsprechend GDS, PDQ und BELA als etwas weniger zufriedenstellend erlebten. So ist möglicherweise auch die zwar literaturkonforme parallele Entwicklung von gesundheitsbezogener Lebensqualität und selbstgerateter Depressivität, jedoch kontraintuitiv konträre Entwicklung zur fremdgerateten Depressivität erklärbar. Dies ist nicht per se negativ zu werten, da Problemaktualisierung, also die Schaffung eines Problembewusstseins, und Klärung zu den essentiellen Wirkfaktoren therapeutischer Interventionen zählen (Grawe, 1994). Andere Autoren berichten ebenfalls keine Besserungen der Lebensqualität durch teilweise erfolgreiche depressionsspezifische Interventionen (Cole and Vaughan, 2005a; Dobkin, et al., 2011c), wohingegen diese in der größten Studie zur KVT erreicht werden konnten (Dobkin, et al., 2011a). Möglicherweise wurde in der vorliegenden sowie auch in anderen zitierten Untersuchungen eine positive Veränderung ursächlicher und aufrechterhaltender Faktoren der Depression angestoßen, welcher sich in einer moderaten Symptomreduktion und gesteigertem Problembewusstsein ausdrückt, jedoch nicht intensiv genug weiter bearbeitet werden konnten, um sich auch auf die gefühlte Lebensqualität positiv auszuwirken.

Der positive Trend bezüglich der Wahrnehmung somatischer Symptome und des subjektiven und objektiven Funktionsniveaus in der IG ist wiederum konform mit dem aus der

Literatur bekannten Zusammenhang zwischen Depression und Funktionsniveau beim IPS (Brown and Jahanshahi, 1995; Holroyd, et al., 2005; Weintraub, et al., 2004a), auf diesen Skalen erlebten die Patienten ihren Zustand als minimal besser. Es wurde postuliert und bestätigt, dass die Intervention auf diese Variablen jedoch keinen signifikanten positiven Einfluss hat, da sie sich ebenso wie die Lebensqualität aus vielfältigen Aspekten der IPS-Erkrankung und der sonstigen Lebensumstände ergeben. Um praktisch bedeutsame Effekte auf Lebensqualität, Funktionsniveau und ggf. sogar somatische Symptomatik zu erreichen, müsste eine Intervention vielschichtiger gestaltet sein und neben der depressiven Symptomatik explizit mit ergo- und physiotherapeutischen Methoden auf Alltagskompetenzen und motorische Funktionen abzielen (z. B. Strehl and Birbaumer, 1996).

Die in der Analyse der Gesamtstichprobe durchgängig hohen und signifikant wirksamen Regressionskoeffizienten der Ausgangswerte der Outcomemaße als Maß der *interpersonellen* Stabilität weisen auf eine hohe quantitative Vorbestimmung der postinterventionellen Werte durch den jeweiligen Ausgangswert hin. Dies ist für die MADRSosI in leicht geringerem Maße der Fall als für den Gesamtwert, was die bessere Beeinflussbarkeit der psychischen Symptome durch die Intervention auch numerisch abbildet. Die ICC als Maß der durch systemische Einflüsse bedingten *intraindividuellen* Stabilität jenseits von Interventionseffekten ist nicht absolut, sondern nur im Vergleich mehrerer Parameter interpretierbar: die ICC ist erstaunlicherweise für die selbstgeratete Depressivität und die subjektive Belastung am höchsten, hier sind die Möglichkeiten zur therapeutischen Beeinflussung entsprechend des statistischen Modells am geringsten. Dies ist möglicherweise der Fall, weil diese Skalen körperliche, soziale, psychische und kognitive Beschwerden abdecken, welche schwer im Gesamten beeinflussbar sind. Im Widerspruch dazu weist der PDQ jedoch eine geringere ICC auf, obwohl für ihn das gleiche gilt, ebenso erscheinen die rein psychischen Depressionssymptome schwerer beeinflussbar als psychische und somatische zusammen. In Anbetracht dieser höheren statistischen Vorbestimmtheit und schlechteren Beeinflussbarkeit der psychischen IPS-D-Symptomatik sind die in ihrer Höhe als mittelstark einzustufenden Effekte von einer relativen Besserung um 2,4 und absolut 3,1 Punkte und $d=0,61$ in der MADRSosI als von umso größerer Bedeutung einzustufen.

Im Vergleich zu dem am besten beforschten nicht auf die IPS-D bezogenen edukativen Programm für IPS Patienten sind die Effekte insofern vergleichbar, als dass durch die Patienten eine unmittelbare Belastungsreduktion durch die Intervention berichtet wurde, dies sich jedoch nicht auf Skalen der selbstgerateten Depressivität abbildet (A'Campo, et al., 2010). Im Vergleich mit depressionsspezifischen Interventionen, als welche bis auf eine Ausnahme bisher KVT untersucht wurden, ist die Wirksamkeit des in dieser Studie

untersuchten Programms mit 36% der gesamten und 43% Reduktion der rein psychischen depressiven Symptomatik in den ersten zwei Interventionsdurchgängen bzw. 25 und 29% in der Gesamtstichprobe geringer, als in einigen vorangegangenen unkontrollierten Untersuchungen (Calleo, et al., 2015; Dobkin, et al., 2006; Dobkin, et al., 2007; Dobkin, et al., 2011c; Farabaugh, et al., 2010). Auch im Vergleich zu der großen kontrollierten Studie zur Wirksamkeit von KVT bei IPS-D im Einzelsetting sind die erreichten Effekte geringer (Dobkin, et al., 2011b). Im Vergleich zu anderen unter 1.2.4.2 dargestellten kontrollierten und unkontrollierten Studien zur Wirksamkeit von KVT-basierten *Gruppeninterventionen* sind die Effekte als gleichwertig einzuschätzen, wenngleich Troeung und Kollegen (2014) auch eine Beibehaltung der Ergebnisse im sechs-monats-Follow-up erreichten, was in dieser Untersuchung nicht möglich war. Die hier verwendete DASS-Skala ist jedoch für die IPS-D nicht validiert und ihre Anwendung nicht empfohlen (Marsh, 2013). Die Effekte der Psychodrama-Gruppe von Sproesser und Kollegen (2010) sind aufgrund der methodischen Schwächen der Untersuchung schwer abschätzbar. Als Ursachen für die bei Dobkin und Kollegen (2011b) ausgeprägteren Interventionseffekte kommen mehrere Faktoren in Frage: zum einen handelte es sich in dieser Untersuchung um KVT im Einzeltherapeutischen Setting und damit um eine für die Patienten deutlich intensivere und individuellere Intervention. Des Weiteren wiesen die eingeschlossenen Patienten mit 21 Punkten im HAMD bei Studienbeginn eine stärkere Symptomatik auf. Die Interventionseffekte sind nicht als statistische Tendenz zur Mitte zu werten, da sich in der KG keine Verbesserung fand, jedoch vermuteten bereits Cole et al. (2005) und zeigten Dobkin und Kollegen (2012), dass schwerer depressive Patienten stärker von psychologischen Interventionen profitieren. Der postinterventionelle Mittelwert von 14 Punkten entspricht immer noch einer moderaten Schwere depressiver Restsymptomatik und liegt im Gegensatz zum Ergebnis der vorliegenden Untersuchung über dem festgesetzten Cut-Off für klinische Relevanz. Die Arbeitsgruppe ermittelte den Einbezug der Angehörigen als wichtige Moderatorvariable auf den Therapieerfolg (Dobkin, et al., 2012), wie es sich auch in der Literaturübersicht in Kapitel 2.3.4.2 herauskristallisiert. Da diese Untersuchung erst nach Beginn der Psy-Pro-Studie publiziert wurde und der Aufwand hoch erschien, wurden die Angehörigen nicht einbezogen. Ebenso wurden keine Techniken des Angstmanagements eingesetzt, was sich jedoch in anderen Untersuchungen als vorteilhaft erwiesen hat. Entsprechend blieb eine Residualsymptomatik des möglicherweise Ängstlichkeit beschreibenden Symptoms der „Inneren Anspannung“ bestehen. Dobkin und Kollegen (2011b) vermuten eine Generalisierung der Effekte kognitiver Therapieelemente auch auf Mechanismen, welche die Ängste der Patienten aufrechterhalten. Die Gruppe um Roseanne Dobkin hat bereits in langjährigen Voruntersuchungen praktische Expertise in der Behandlung der IPS-D erworben.

Zusammenfassend sind die Effekte der in dieser untersuchten Intervention auf die mittels MADRS gemessene IPS-D als mäßig einzustufen, die korrigierte Effektstärke für die MADRS ohne somatische Symptome liegt entsprechend einer neuen Metaanalyse etwa im Bereich der Wirksamkeit von KVT bei primären depressiven Störungen (Cuijpers, et al., 2013a). Für die sekundären Outcomemaße konnten keine positiven Effekte erzielt werden. Neben den bereits genannten kommen weitere Gründe in Betracht, welche die positiven Effekte der Intervention begrenzt haben: so ist die Versorgung des IPS, ebenso der nicht-motorischen Symptome wie der IPS-D in der Spezialambulanz einer Universitätsklinik auf hohem Niveau und an neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ausgerichtet, was Verbesserungsspielräume reduziert. Des Weiteren liegen bis dato keine Untersuchungen zum optimalen Zeitpunkt einer psychologischen Intervention für die IPS-D vor, ebenso nicht zur differentiellen Wirksamkeit bei frühem oder fortgeschrittenem IPS und unterschiedlichen IPS-D-Symptomprofilen. In dieser Untersuchung wurde diesbezüglich keine Vorauswahl getroffen. Es wird allerdings vermutet, dass der Zeitpunkt psychosozialer Interventionen für deren Erfolg entscheidend sein kann, da Patienten bei Erkrankungsbeginn und in einem fortgeschrittenen Stadium unterschiedliche Bedürfnisse haben und Inhalte bei schlechter Platzierung als zu trivial, irrelevant oder aber belastend wahrnehmen können (Playford, 2003).

Im direkten Vergleich von Respondern und Nonrespondern konnten in dieser Untersuchung keine Moderatorvariablen auf den Interventionseffekt ermittelt werden, außer der Teilnahme an den einzelnen Studiendurchgängen. Hierfür bieten sich verschiedene Erklärungen an: der zweite Durchgang mit den meisten Respondern war vergleichsweise homogen: er bestand nur aus Frauen etwa gleichen Alters mit eher milder IPS-Schwere. Möglicherweise hat die Zusammensetzung der Gruppe bzw. deren relative Homogenität einen Einfluss auf den Interventionserfolg: in den praktischen Übungen und zur Veranschaulichung werden Teilnehmerbeispiele vorgetragen, mit welchen sich alle Teilnehmer identifizieren können, der Faktor der „Schicksalsgemeinschaft“ und emotionalen Entlastung wirkt stärker und die Verankerung des Gelernten ist tiefer (Yalom, 2010). Weiterhin befanden sich im dritten Durchgang ausschließlich frühere Teilnehmer der KG, bei welchen die depressive Symptomatik offenbar bereits länger persistiert. Diese stellen mutmaßlich eine besonders schwer therapeutisch zu erreichende Patientengruppe dar, wie der negative Zusammenhang zwischen Chronizität und Therapieresponse für primäre depressive Störungen nahelegt (DGPPN, et al., 2009). Die bei Ausschluss zweier Extremwerte nahezu längere Dauer depressiver Symptome in der IG könnten über diesen Mechanismus die Effektivität der Intervention insgesamt reduziert haben. Eine mögliche Erklärung für die geringe Erfolgsquote des ersten Durchgangs ist die noch fehlende Rou-

tine bei der Durchführung. Bei dieser kleinen Stichprobengröße kommt auch der Zufall als Ursache der unterschiedlichen Responseraten in den Untersuchungsdurchgängen in Betracht. Für andere Gruppeninterventionen zur IPS-D wurden leider keine Moderatorvariablen untersucht, A'Campo und Kollegen (2012) konnten in Bezug auf ein edukatives Patientenprogramm keine ermitteln. Über den positiven Einfluss von Halluzinationen auf den Verlauf der depressiven Symptomatik kann nur spekuliert werden: da er sich bei verschiedenen Berechnungsmethoden sowohl in der IG als auch der KG zeigt, scheint unwahrscheinlich, dass Halluzinationen eine Patientengruppe charakterisieren, welche besser auf die untersuchte Intervention anspricht. Vielmehr sind sie möglicherweise mit höheren Spontanremissionsraten bzw. Schwankungen der depressiven Symptomatik assoziiert. Die Schwere der IPS- sowie der depressiven Symptomatik und fehlende psychiatrische Komorbidität konnten nicht wie von Dobkin et al. (2012) als Erfolgsprädiktoren verifiziert werden, ein Trend bezüglich des erstgenannten Variable zeigte sich lediglich im Vergleich der klinisch gebesserten und nicht gebesserten IG-Teilnehmer. Die Änderung der gesamt-UPDRS ist bei den Respondern bei gleichbleibender motorischer Symptomatik tendenziell deutlicher ausgeprägt, was in Anbetracht der enthaltenen psychischen und auf das Funktionsniveau bezogenen Items logisch schlüssig ist.

In der KG war eine höhere Schwere depressiver Symptomatik mit deren Besserung assoziiert, was einerseits auf statistische Effekte hinweist. Des Weiteren verzeichneten klinisch gebesserte Patienten eine stärkere Reduktion der gesamt-UPDRS bei auch tendenzieller Besserung der Motorik, was nahelegt, dass sich die depressive Symptomatik aufgrund allgemeiner Zustandsbesserung reduziert haben kann. Es erscheint jedoch auch möglich, dass sich die Spontanremission der Depression ihrerseits positiv auf den Gesamtzustand ausgewirkt hat. Die Unterschiedlichen Ergebnisse in IG und KG ermöglichen die Hypothese, dass in IG und KG wie bereits oben diskutiert unterschiedliche Faktoren zu einer Reduktion der depressiven Symptomatik geführt haben. Die suboptimale statistische Exaktheit des Analyseverfahrens erfordert jedoch weiterführende Studien.

5.6 Kritische Bewertung

Psychologische Interventionen wie die untersuchte haben das Potential, die IPS-D und ihre individuellen sowie sozioökonomischen Folgen relevant zu bessern. Sie können Hilflosigkeitserleben entgegenwirken, Kontrollerleben und Copingfähigkeiten stärken, die Zugänglichkeit von Verstärkern erhöhen, Anpassungsprozesse fördern, dysfunktionale Kognitionen modifizieren, soziale Unterstützung befördern und die Wahrnehmung der Krankheit und ihrer Konsequenzen verändern und sich somit auf alle die IPS-D begünsti-

genden und aufrechterhaltenden psychosozialen Faktoren auswirken (siehe Kapitel 2.3.3.2). Psychosoziale Interventionen wirken im Allgemeinen und spezielle bei IPS-D auf Bewertungsprozesse, (Selbst-) Einschränkungen und zwischenmenschliche Probleme infolge der Erkrankung („Handicap“). Ihre mögliche Effektivität ist damit relativ unabhängig von der objektiven Symptomschwere („Disease“). Diese Unterscheidung zwischen biomedizinischer Pathologie und Summe der Krankheitsfolgen traf Antonovsky (1979) bereits in den 1970er Jahren, sie findet sich auch in der WHO-Definition für Krankheit wieder (World Health Organization, 1980) und verdeutlicht die Notwendigkeit multimodaler Therapiestrategien insbesondere bei nicht heilbaren Erkrankungen. Im vergangenen Jahrzehnt zeigte eine zunehmende Anzahl von Bildgebungsstudien funktionelle Änderungen auch auf neuronaler Ebene in Folge psychotherapeutischer Interventionen bei affektiven sowie Angststörungen (Beauregard, 2014), für die IPS-D ist dies jedoch nicht untersucht.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte theoretisch fundierte Intervention bietet umfangreiche Psychoedukation sowie Erfahrungsaustausch für IPS-D-Patienten. Im untersuchten Setting ist neben der wichtigen niederschweligen Zugänglichkeit für die Patienten eine Zusammenarbeit zwischen behandelndem Arzt und Psychologen möglich. In der untersuchten Intervention wurde versucht, die Vorteile von edukativen Gruppenprogrammen zur Krankheitsbewältigung und spezifischer Bearbeitung der IPS-D zu kombinieren. Das Kontrollgruppendesign und verblindete Rater stellen methodische Stärken der Untersuchung dar. Die Realisierung unter Alltags- statt Idealbedingungen bringt jedoch auch Nachteile mit sich.

Neben den bereits aufgegriffenen hat die vorliegende Untersuchung einige Schwächen: auf methodischer Seite sei hier an erster Stelle die Unterpowerung der Studie zu nennen. Dies ist zum einen auf eine Überschätzung der Interventionseffekte zu Studienbeginn, sowie auf Schwierigkeiten bei der Rekrutierung geeigneter Teilnehmer zurückzuführen. Die mäßig großen Interventionseffekte auf das primäre Outcomemaß konnten nicht statistisch sicher vom Zufall abgegrenzt werden, eventuelle Moderatorvariablen nur heuristisch ermittelt werden. Die zweifache Auswertung ehemaliger KG-Teilnehmer verkompliziert zusätzlich die statistische Analyse, lässt sie konservativer werden, die höhere Chronizität derer Symptomatik hat möglicherweise die Interventionseffekte im Vergleich zu einer wie im Studienprotokoll geplant rekrutierten Stichprobe zusätzlich reduziert. Weiterhin wurde mittels MADRS nicht die Diagnose einer depressiven Störung gestellt, sondern „klinisch relevante depressive Symptome“ als Einschlusskriterium und Zielvariable definiert. Dies birgt das Risiko von Fehlzugeisungen wegen IPS-bedingter somatischer Symptome, welche durch Interventionen dieser Art nicht gebessert werden können und des Einschlusses primär apathisch-antriebsgeminderter statt depressiver Patienten. Andererseits erscheint

die Verwendung eines metrischen Maßes in Anbetracht der Kontinuumshypothese der Depression, fehlender Validierung der DSM-Kriterien für die IPS-D, der hohen Prävalenz subklinischer, aber Beeinträchtigungen verursachender Depression bei IPS und der besseren Quantifizierbarkeit der Interventionseffekte sinnvoll. Mit der MADRS wurde ein gängiges und gut validiertes Zielkriterium gewählt, quantitative Outcomes bergen jedoch insbesondere in Pilotstudien an kleinen Stichproben wie der vorliegenden Schwächen: so wäre nur mittels Verwendung eines qualitativen Interviews differenziert Aussagen dazu möglich, inwiefern sich fallbezogen Verhaltensweisen und Einstellungen des Patienten postinterventionell geändert haben. Die Verwendung des Gruppenerfahrungsbogen von Backenstraß und Kollegen (2004) und Erfassung der Hausaufgabencompliance z. B. hätte Wissenserwerb, Alltagstransfer und Gruppenerleben abbilden und so Wirkmechanismen offenbaren können (Levitt, 2015). Da dem methodologischen Positivismus in der PT-Forschung Grenzen gesetzt sind (Fäh, 1998), gewinnen aktuell qualitative Untersuchungsmethoden wieder verstärkt Bedeutung (Levitt, 2015), insbesondere um Fragen der differentiellen Indikation zu beantworten. Die berichteten Unterschiede zwischen der Entwicklung von fremd- und selbstgerateter Depressivität, Lebensqualität und Belastungserleben verdeutlichen, dass die postinterventionellen Befindensänderungen in der untersuchten Stichprobe nicht eindimensional sind. Bei in Summe mäßigem Erfolg wurde die Durchführerin von einzelnen Patienten noch nach Monaten angesprochen, als wie hilfreich diese das Gruppenprogramm erlebt hätten. Zusätzliche Untersuchungsmethoden, insbesondere qualitativer Art bedeuten jedoch auch zusätzlichen Aufwand für die Teilnehmer und sind schwer aussagekräftig auszuwerten. Quantitative Studien sind für IPS-D state of the art der Interventionsevaluation, weshalb dieses Vorgehen auch für die vorliegende Untersuchung gewählt wurde. Ein weiterer methodischer Kritikpunkt betrifft eine mögliche Placebowirkung: es ist möglich, dass sich die depressive Symptomatik in der IG jenseits der spezifischen Interventionstechniken allein durch die psychologische Zuwendung oder die Unterstützung der Gruppe gebessert hat. Es wird nie möglich sein, Studien zu psychosozialen Interventionen unter den gleichen Bedingungen wie Medikamentenstudien durchzuführen, also doppelblind mit „echtem“ Placebo. Bei psychosozialen Interventionen ist die Definition von „Placebo“ viel schwieriger: so sind Hoffnung, Erfolgserwartung und therapeutische Zuwendung wichtige Wirkfaktoren von PT. Für die vorliegende Untersuchung hätte auch eine geleitete Gruppe mit unspezifischen supportiven Gesprächen statt einer Wartekontrollgruppe als Vergleichsgruppe herangezogen werden können, um die spezifischen Effekte stärker abgrenzen zu können. Metaanalysen zur KVT primärer affektiver Störungen zeigen, dass diese auch spezifische, additive Effekte in der Stärke von $d=0,28$ über die unspezifischen Effekte supportiver Angebote hinaus hat (Bowers and Clum, 1988; Lynch, et al., 2009). Da solche Angebote jedoch ebenfalls nicht in der Breite

bestehen und es sich um eine Pilotstudie handelte, wurde auf den Vergleich mit unspezifischen Angeboten verzichtet. Weitere methodische Kritikpunkte sind die Wahl eines zu langen Follow-up-Zeitraumes und der monozentrische Charakter der Studie mit nur einem Durchführer. Hierdurch ist zwar eine Manualtreue von 100% gewährleistet, jedoch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

Auch bezüglich der Gestaltung der Intervention haben sich einige optimierbare Punkte herauskristallisiert: An erster Stelle sei der fehlende Einbezug von Angehörigen in Form deren Anleitung zur Unterstützung des Patienten bei der Umsetzung der erworbenen Bewältigungsstrategien im Alltag genannt, welcher sich als wichtig für den Erfolg von KVT bei IPS-D herausgestellt hat (Dobkin, et al., 2012). Des Weiteren erscheint der Einbezug von Angstmanagementtechniken sinnvoll (Dobkin, et al., 2011a; Dobkin, et al., 2011c). Ferner ist die verstärkte Sicherung der Teilnehmer-Compliance durch promptes reagieren auf fehlende oder negative Rückmeldung erstrebenswert, da z. B. Hausaufgaben zur Sicherung des Alltagstransfers entscheidend sind (LeBeau, et al., 2013). Dem sind jedoch sowohl durch das Studien- als auch das Gruppensetting Grenzen gesetzt. Die gefundene Assoziation zwischen Teilnehmergruppe und Interventionsoutcome legt nahe, dass homogene Gruppen günstiger für den Outcome sind. Im naturalistischen Setting sollten „passende“ Gruppen von IPS-D-Patienten gebildet werden, was sich bei kontrollierten Studien jedoch schwer umsetzen lässt. Zudem kann dies zu längeren Wartezeiten führen, geeignete Kriterien für die Passung sind schwer zu definieren und bedürfen weiterer Forschung. Das Gruppensetting an sich ist ambivalent zu beurteilen: die Teilnehmer werteten es als positiv, die Literatur zeigt bessere Wirkung auf die IPS-D im Einzelsetting, zudem können beschriebene Probleme bezüglich des Umgangs mit Feedback, der Heterogenität der Gruppe und Organisation auftreten. Die Nachteile des Gruppensettings bestehen weiterhin darin, dass auf den Einzelnen nicht so intensiv eingegangen werden kann, was sich bei komplexen Problemen als nachteilig erweist (Zielke, 1994). Insbesondere schüchternen und sozial weniger kompetenten Personen kann es schwer fallen, in Gruppen mitzuarbeiten. Gerade für diesen Personenkreis empfiehlt sich jedoch die Arbeit in der Gruppe, um den Defiziten entgegenzutreten. Es ist in diesem Fall darauf zu achten, dass der Gruppenkontakt gut vorbereitet und sorgfältig begleitet wird. Weiterhin sollten bei subjektivem Bedarf oder erneuter Verschlechterung der IPS-D nach initialer Besserung Auffrischungssitzungen z. B. in monatlichem Abstand angeboten werden.

5.7 Ausblick

Epidemiologische Untersuchungen legen Subtypen der IPS-D nahe. Deren Abgrenzung kann in Unterschieden bezüglich ursächlicher und aufrechterhaltender Faktoren, Symptomprofil und Auftretenszeitpunkt im IPS-Verlauf liegen (Brown and Jahanshahi, 1995; Brown, et al., 2011; Even and Weintraub, 2011; van der Hoek, et al., 2011). Es liegt nahe, dass diese Subtypen psychosoziale Unterstützung mit unterschiedlichen inhaltlichen Schwerpunkten benötigen. So kann spekuliert werden, dass Patienten mit eher Dopamindefizit-bedingtem apathischem Symptomprofil und eventuellen kognitiven Defiziten stärker von strukturierten Maßnahmen zur Verhaltensaktivierung profitieren, wohingegen Patienten mit stressassoziierten, eher von Ängsten und Schuldkognitionen geprägter IPS-D stärker von kognitiven und Angstmanagement-Techniken profitieren. Auch auf das soziale Umfeld abzielende Interventionen sowie der Einbezug der Angehörigen können sehr unterschiedliche Schwerpunkte haben, je nachdem, ob der Verlust des Arbeitsplatzes, Konflikte mit Angehörigen infolge von Rollenveränderungen oder drohende Hospitalisierung die drängendsten Probleme des Patienten sind. Weiterhin liegt nahe, dass je nach Schwere und Chronizität eine unterschiedliche „Dosis“ der antidepressiven psychosozialen Intervention nötig ist. So könnte für milde depressive Symptome eher kurzer Dauer eine psychoedukative Gruppenintervention ausreichend sein, um Remission zu erreichen und die IPS-Bewältigung zu verbessern, für mäßige bis schwere, chronische IPS-D dagegen Einzel-KVT. In den vorliegenden Daten findet sich dieser Zusammenhang zwischen Dauer, Schwere und Outcome nicht, das Studiendesign ist jedoch auch nicht geeignet, um einen solchen zu untersuchen. Bei primären depressiven Störungen ist eine Variation der Dosis psychosozialer Interventionen z. B. über die Dauer der PT möglich. PT-Studien untersuchen in der Regel den Einfluss von Dosis und Frequenz der Sitzungen auf den Therapieoutcome, dies jedoch nicht in Relation zur initialen Symptomschwere und –dauer (Cuijpers, et al., 2013b). Auch für die Optimierung der medikamentösen Therapie der IPS-D, leitlinienkonform als Monotherapie bei mäßiger oder Kombinationstherapie bei schwerer IPS-D (DGPPN, et al., 2009), ist die weitere Untersuchung von Subtypen der IPS-D von Bedeutung. Bei durch die IPS-Pathologie bedingter IPS-D ist die Optimierung der dopaminergen Therapie vordergründig, bei vorbestehenden depressiven Episoden oder stressassoziierten Ätiologie dagegen der Einsatz klassischer Antidepressiva (Even and Weintraub, 2011). Diese Abschätzung verlangt jedoch weitere große epidemiologische Studien mit z. B. clusteranalytischen Methoden.

Optimaler Weise sollte dann in IPS-Behandlungszentrum für alle Patienten mit depressiver Symptomatik eine differenzierte Diagnostik des mutmaßlichen Subtyps bzw. der Ursachenkonstellation durchgeführt werden. Anschließend sollte der Patient einer individuel-

len, an Ursachenkonstellation, Symptomprofil, Chronizität und Schwere der IPS-D angepassten psychosozialen und medikamentösen Therapie mit regelmäßiger Wirksamkeitsprüfung zugeführt werden.

Eine Verbesserung der Erkennung und Behandlung der IPS-D ist von großer individueller und sozioökonomischer Bedeutung (Holroyd, et al., 2005; Riedel, et al., 2011; Schrag, et al., 2000). Bisherige Untersuchungen zu psychosozialen Interventionen, wie auch die vorliegende, konnten zeigen, dass die IPS-D behandelbar ist und nicht deterministisch und unaufhaltsam zum Krankheitsprogress dazu gehört (u.a. Dobkin, et al., 2011a; Troeung, et al., 2014). Die durch den Einbezug der länger depressiven ehemaligen KG-Teilnehmer in die Analyse geringeren Interventionseffekte legen den Schluss nahe, dass eine frühstmögliche Intervention bei Auftreten der IPS-D ratsam ist, um die mutmaßlich bessere therapeutische Erreichbarkeit zu nutzen und einer Chronifizierung der Symptomatik vorzubeugen.

Nach bisherigem Erkenntnisstand stellt eine psychoedukative Gruppenintervention wie die in dieser Arbeit untersuchte mit Ergänzung um Angehörigenarbeit und Angstmanagementtechniken eine gute Ergänzung zur Versorgung der IPS-D dar. Sie wird von den Patienten gut angenommen, der Austausch mit anderen Betroffenen als hilfreich erlebt und sie führt bei einigen Patienten zur Besserung bzw. Remission der depressiven Symptomatik. Bei persistierenden oder schweren depressiven Symptomen sollte sie jedoch um individualisierte KVT ergänzt werden, bei einem Rezidiv nach erfolgter Besserung sollte eine Auffrischung erfolgen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach Morbus Alzheimer. Bei über 60-Jährigen liegt die Prävalenz bei bis zu zwei Prozent. Die somatischen Symptome verursachen vielfältige Beeinträchtigungen der Grob- und Feinmotorik und damit der Alltagsaktivitäten, viele Patienten leiden zusätzlich unter neuropsychiatrischen Symptomen. Das prominenteste neuropathologische Korrelat des IPS ist der Untergang dopaminerger Neurone in der Substantia Nigra. Dessen Ursachen sind nicht vollständig bekannt. Mit der Dopaminsubstitution steht eine erfolgreiche, jedoch nur symptomatische Therapie der chronisch progredienten Erkrankung zur Verfügung.

Epidemiologisch besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen dem IPS und depressiven Störungen. Bis zu 40% der IPS-Patienten leidet unter klinisch relevanten depressiven Symptomen (IPS-D). Einige von ihnen erfüllen nicht die gängigen Diagnosekriterien depressiver Störungen, leiden jedoch unter vergleichbaren Einschränkungen der Lebensqualität und des Funktionsniveaus. IPS-D ist ferner mit schnellerem Krankheitsprogress, höherer Angehörigenbelastung, Heimunterbringung und höheren sozioökonomischen Kosten assoziiert. In der Praxis ist von einer Untererkennung und -versorgung der IPS-D auszugehen. Die Spontanremissionsraten sind gering, auch bei Patienten unter antidepressiver medikamentöser Therapie bleibt häufig eine Restsymptomatik bestehen. Die pathogenetischen Mechanismen der IPS-D sind nur teilweise verstanden, es ist von einem komplexen Vulnerabilitäts-Stress-Modell mit neurobiologischen und psychosozialen Komponenten auszugehen. Ferner bestehen vermutlich Subtypen der IPS-D mit unterschiedlichen Ursachenkonstellationen und therapeutischen Bedürfnissen. Medikamentöse Interventionen sind weniger wirksam als bei primären depressiven Störungen. Psychosoziale Interventionen, speziell kognitive Verhaltenstherapie, sind ersten Studien zufolge eine vielversprechende Therapieoption. Die Zugangsbarrieren zu Psychotherapie sind jedoch relativ hoch.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer niederschweligen, speziell auf die IPS-D zugeschnittenen psychoedukativen Gruppenintervention. Hierfür wurde didaktisch und inhaltlich auf edukative Patientenprogramme zum IPS sowie Techniken der Psychoedukation und kognitiven Verhaltenstherapie als am besten beforschten Psychotherapieverfahren primärer depressiver Störungen zurückgegriffen. Es wurde eine multimodale, ressourcenaktivierende, neunwöchige Intervention konzipiert, in deren Rahmen Informationen vermittelt und praktische Übungen zur Krankheitsbewältigung durchgeführt werden. In einem zweiten Schritt sollte Durchführbarkeit, Akzeptanz und subjektive Nütz-

lichkeit sowie die Wirksamkeit der entwickelten Intervention auf die IPS-D an einer Patientenstichprobe evaluiert werden. Es wurde postuliert, dass sich die Intervention als gut durchführbar erweist, von den Patienten gut angenommen wird und dass die fremd- und selbstgeratete Depressivität, das Belastungserleben und subjektive psychische Wohlbefinden durch die Intervention gebessert werden.

Forschungsmethoden: Zur Überprüfung der Hypothesen wurde eine unizentrische, ratenverblindete Studie mit kontrollierter Randomisierung und Wartekontrollgruppe an einer Patientenstichprobe mit IPS-D durchgeführt. Es erfolgte eine randomisierte Zuweisung der Teilnehmer zu Kontroll- (KG) oder Interventionsgruppe (IG) nach entsprechend des Ergebnis der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) stratifizierten Paaren. Aufgrund von Rekrutierungsproblemen wurden Teilnehmer der KG später in die IG eingeschlossen. Insgesamt wurden 26 Patienten in die Studie eingeschlossen, fünf von ihnen brachen die Teilnahme ab oder wurden aufgrund von Verletzungen des Studienprotokolls ausgeschlossen, fünf nahmen sowohl an KG als auch IG teil. Somit konnten 26 Fälle unter Berücksichtigung der zweifach allokierten Patienten und 19 Patienten gemäß Studienprotokoll ausgewertet werden. Zur Evaluation des Programms kamen entsprechende Fragebögen zum Einsatz. Primäres Outcomemaß der Wirksamkeitsprüfung war die fremdgeratete Depressivität gemäß MADRS. Weiterhin wurden bei Studienbeginn, unmittelbar postinterventionell sowie nach weiteren sechs Monaten selbstgeratete Depressivität, Lebensqualität, Belastungserleben, subjektives Wohlbefinden, Funktionsniveau und somatische Parameter der Erkrankung erhoben. Zur Auswertung des mehrfaktoriellen Versuchsplans mit zwei Faktorstufen (Gruppen) und drei Messzeitpunkten mit abhängigen Stichproben und Stichprobenziehung mit Zurücklegen wurden unter anderem Varianzanalysen mit Messwiederholung und lineare kovarianzanalytische Modelle mit drei Prüffaktoren und Ausgangswertadjustierung erstellt.

Ergebnisse: Die Intervention erwies sich als gut durchführbar und wurde durch die Patienten gut akzeptiert. Die Rücklaufquote der Evaluationsfragebögen war mit 90% gut. Die meisten Patienten bewerteten das Programm als anschaulich und verständlich, die organisatorischen Rahmenbedingungen als gut und die Inhalte als „hilfreich“. Insbesondere der Austausch mit Gleichbetroffenen wurde positiv bewertet. Es zeigte sich eine ausreichende Konzentrationsfähigkeit und bis auf wenige Ausnahmen ein gutes Verständnis der vermittelten Inhalte.

In der per Protokoll analysierten Stichprobe konnten keine signifikanten Interventionseffekte nachgewiesen werden. Für die laut Studienprotokoll ausgewerteten ersten zwei Interventionsdurchgänge zeigte sich im Vergleich mit der KG eine mit $d=1,1$ starke Reduktion der gesamten sowie der rein psychischen depressiven Symptomatik (Gesamtstichprobe:

$d=0,2$ bzw. $d=0,6$), welche jedoch nur für die erstgenannte Teilstichprobe und nur unter Auslassung der somatischen Symptome statistische Signifikanz erreichte. Mit 38,5% erreichte ein nahezu signifikant größerer Teil der IG der Gesamtstichprobe Remission ($p=0,063$), bei 69,2% war die psychische Symptomatik mindestens um zwei Punkte gebessert, was als Minimum klinischer Relevanz gesehen wird. Die Effekte konnten über den Katamnesezeitraum nicht aufrechterhalten werden. In KG und IG kam es zu unterschiedlich starken Veränderungen der einzelnen depressiven Symptome mit einer stärkeren Reduktion von Traurigkeit, Untätigkeit und Suizidgedanken in der IG. Als Moderatorvariable der Treatmentresponse wurde lediglich die Teilnahme an einem der drei Interventions-Durchgänge identifiziert. Es konnten keine Interventionseffekte auf die weiteren erhobenen psychischen Parameter erreicht werden.

Schlussfolgerungen: In Anbetracht der spärlichen Studienlage und des hohen Bedarfs hat diese Untersuchung einer niederschweligen psychosozialen Intervention zur Besserung der IPS-D einen Beitrag zum Erkenntnisgewinn geleistet. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war noch keine, aktuell sind nur drei kontrollierte Studien dieser Art publiziert. Das untersuchte Gruppenprogramm hat sich als gut durchführbar und für die Patienten annehmbar und subjektiv hilfreich erwiesen. Leider konnten mit den gewählten Untersuchungsmethoden zusammenfassend keine signifikanten Interventionseffekte auf die IPS-D nachgewiesen werden. Dennoch wurde, je nach Analyseverfahren, eine mäßige bis starke Reduktion der depressiven Kernsymptomatik in der IG erreicht, welche im Vergleich zu anderen unkontrollierten und kontrollierten Studien im Gruppensetting als etwas gleichwertig einzuschätzen ist, im Vergleich zu Einzel-KVT jedoch als geringer. Es zeigte sich, dass die Gruppenzusammensetzung Auswirkungen auf den Erfolg der Intervention haben kann. Die Divergenz von fremdgerateter Depressivität, subjektiver Nützlichkeit und anderen Maßen psychischen Wohlbefindens weist darauf hin, dass durch die Intervention möglicherweise positive Veränderungsprozesse angestoßen, nicht aber abgeschlossen wurden. Die untersuchte Intervention kann nach leichter Modifizierung, insbesondere dem Einbezug von Angehörigen, eine hilfreiche Ergänzung im Behandlungsplan der IPS-D darstellen. Bei Persistenz der depressiven Symptomatik sollte jedoch individualisierte KVT und Pharmakotherapie zum Einsatz kommen. Es erscheint wichtig, ins Bewusstsein zu rücken, dass die IPS-D keine unabwendbare Begleiterscheinung des IPS sein muss.

Neben weiterer Forschung zu psychosozialen Interventionen in verschiedenen Settings sollte die Abgrenzung verschiedener IPS-D-Subtypen mit Blick auf die Wahl verschiedener therapeutischer Strategien vorangetrieben werden. Dies gilt auch für die Wahl des optimalen Zeitpunktes, der Intensität und inhaltlichen Schwerpunktsetzung psychosozialer Interventionen wie der untersuchten.

Summary

Background: Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, affecting up to two percent of people over sixty years. The somatic symptoms cause a wide variety of impairment in gross and fine motor skills and activities of daily living. Additionally, a large proportion suffers from neuropsychiatric symptoms. The loss of dopaminergic neurons in the Substantia Nigra is the most prominent neuropathological correlate of PD. Yet, the underlying mechanisms are not completely understood. Substituting cerebral dopamine represents a successful, but solely symptomatic therapy of this progressive disease.

There is a bidirectional epidemiological connection between PD and depressive disorders. Up to 40% of PD-patients suffer from depressive symptoms of clinical relevance (DPD). A proportion does not fulfill standard diagnostic criteria, but suffers from comparable limitations of quality of life and everyday functioning. Further, DPD is associated with a faster PD progression, higher caregiver burden socioeconomic costs and hospitalization. It seems that DPD is underrecognized and undertreated. Rates of spontaneous remission are low, and a large proportion of pharmacologically treated patients still suffer from residual symptoms. The pathogenetic mechanisms of DPD are not fully understood, a complex interaction of vulnerability and stress, including neurobiological and psychosocial factors, seems to be causal. Recent research suggests subtypes of DPD, with different etiological emphases and therapeutical needs. Pharmaceutical interventions in DPD are less successful than in primary depressive disorders. According to initial studies, cognitive behavioral therapy is a promising treatment option, but barriers to mental healthcare utilization remain high for PD-patients.

The aim of this study was to develop an easily accessible psychoeducative group intervention especially for DPD-patients. For this purpose, didactical and textual components of patient education programs and psychoeducation as well as cognitive behavioral therapy of depressive disorders were combined. The intervention provides information and exercises in a multimodal manner during nine weekly sessions. The aims are to activate resources and enhance disease management. Subsequently, feasibility and acceptability as well as effectiveness of the designed intervention on DPD should be evaluated. It was postulated, that the intervention is feasible and rated as helpful and that depressive symptoms, evaluated by a physician and the patient himself, perceived burden and psychological wellbeing can be improved.

Methods: To proof hypotheses, a single-center, rater-blinded trial with controlled randomization and waitinglist-control-group to assess a sample of DPD-patients was designed. Participants were randomly assigned either to control-(CG) or intervention-group (IG) and stratified according to DPD severity in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Due to recruitment problems, former CG participants were later assigned to the IG. In summary, 26 patients could be included in the study, five of them discontinued participation or had to be excluded due to study protocol violations, five participated in CG and IG. In sum, 19 cases could be analyzed according to the study protocol and 26 cases in sum, including the twofold allocated patients. Patients' valuation of the intervention was assessed using specific questionnaires. Primary outcome measure of the effectiveness was the MADRS. Additionally, self-rated depression, quality of life, disease burden, subjective wellbeing, level of functioning and disease parameters were assessed at baseline, post-interventional and after further six months. Statistical analysis of the multifactorial design with two factor levels and three times of measurement, dependent samples and sampling with replacement was conducted using variance analysis with repeated measurements and linear covariance analysis models with three inspection factors and adjustment of baseline values.

Results: The intervention turned out to be feasible and well accepted by the participants. The response rate of the evaluation questionnaires was high. Most of the participants considered the intervention as vivid and understandable, the organizational framework as appropriate and the content as "helpful". Especially the exchange with other affected patients was considered as positive. The ability to concentrate and participants comprehension of the supplied content was mostly satisfying.

Against the hypothesis, no significant intervention effect could be proved in the per protocol analyzed sample. For the first two intervention cycles, overall as well as psychological depressive symptoms were reduced with a large effect size of $d=1.1$ (all three cycles: $d=0.23$ resp. $d=0.61$), which reached statistical significance only for the first two cycles and considering only psychological symptoms. 38.5% of the whole-sample IG participants reached remission ($p=.063$), for 69.2% psychological symptoms were reduced at least two points, which is considered as minimum of clinical importance. This effect could not be continued over the follow-up period. During the intervention period, different symptoms changed in the IG and the CG, with an emphasis on sadness, lassitude and suicidal thoughts for the IG. Only participation in one of the three consecutive intervention groups could be identified as moderating variable on treatment response. There was no intervention effect on self-rated psychological measures.

Conclusions: Considering the low number of available controlled studies and the high demand for psychosocial interventions on DPD, this investigation on a low-threshold psychoeducative intervention for DPD significantly contributes to scientific knowledge gain. At the beginning of this study, no controlled investigation on this issue was published, by now only three. The designed intervention turned out to be feasible, acceptable and subjectively helpful for the patients. Unfortunately, no significant effects on DPD could be proved with the chosen methods in sum. Despite this, a moderate reduction of depressive symptoms could be reached for the IG. The results are comparable with other investigations on psychosocial group-interventions for DPD but smaller than for studies investigating individual cognitive behavioral therapy. It was shown, that the composition of intervention groups might have influence on outcomes. The divergence of depression, rated by a third party, subjective helpfulness and other psychological outcomes suggests that processes of change were possibly initiated, but not completed by the intervention investigated in this work. With some modification, especially caregiver participation, it might be a helpful component in a comprehensive treatment plan for DPD. If depressive symptoms persist, antidepressive medication or individual psychotherapy should be initiated.

It is important to be aware that DPD must not be considered as an inevitable and unchangeable side effect of PD. In addition to further investigations on psychosocial interventions in different settings, studies should aim on the definition of DPD subtypes with different treatment indications. This is also necessary to specify the optimal time point, the intensity and the contentual emphases of psychosocial interventions on DPD, as the one studied in this work.

Eigenständigkeitserklärung

Anlage 1

Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus

Promotionsordnung vom 24. Juli 2011

Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:
 - Prof. Dr. Alexander Storch (Betreuung der Arbeit, Unterstützung bei Konzeptualisierung und Auswertung)
 - Prof. em. Rainer Koch (Unterstützung bei der statistischen Auswertung)
 - Dr. med. Mareike Fauser, Dr. med. Christiana Franke, Dr. med. Sebastian Brown (Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten sowie Durchführung der medizinisch-neurologischen Untersuchungen)
3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:
 - **Rohde K**, Fauser M, Ossig C, Brown S, Maaß A, Storch A. *Eine psychoedukative Gruppenintervention bei depressiven Symptomen beim Morbus Parkinson: Vorläufige Ergebnisse*. Poster auf dem Jahreskongress der deutschen Parkinsongesellschaft im Würzburg, 2013
 - **Linse K**, Fauser M, Franke C, Brown S, Maaß A, Storch A. *Feasibility and effectiveness of a low-threshold psychoeducative group intervention for depression in Parkinson's disease*. Poster auf dem 20. Internationalen Kongress of Parkinson's Disease and Movement Disorders in Berlin, 2016
6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.
7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.
8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.

Ort, Datum

Katharina Linse, Doktorandin

Erklärung zur Einhaltung der rechtlichen Vorschriften Anlage 2

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation

☐ das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen

Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission: EK 190122011

☐ die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes

- *nicht relevant*

☐ die Einhaltung des Gentechnikgesetzes

- *nicht relevant*

☐ die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Ort, Datum

Katharina Linse, Doktorandin

LITERATURVERZEICHNIS

- A'Campo LEI, Wekking EM, Spliethoff-Kamminga NGA, Le Cessie S, Roos RAC. 2010. The benefits of a standardized patient education program for patients with Parkinson's disease and their caregivers. *Parkinsonism & Related Disorders* 16(2):89-95.
- A'Campo LEI, Wekking EM, Spliethoff-Kamminga NGA, Stijnen T, Roos RAC. 2012. Treatment effect modifiers for the patient education programme for Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Practice* 66(1):77-83.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Soerensen P. 2003. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson's Disease - An 8-Year Prospective Study. *Archives of Neurology* 60:387-392.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Soerensen P. 2001. Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology* 56:730-736.
- Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. 1999. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 14:866-874.
- Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. 2011. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology* 8(1):35-47.
- Abramson LY, Seligman ME, Teasdale P. 1978. Learned helplessness in humans. Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology* 87:49-74.
- Alexander GE, DeLong D, Strick PL. 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annals Review of Neuroscience* 9:357-381.
- Althaus A, Arránz Becker O, Spottke A, Dengler R, Schneider F, Kloss M, Eggert K, Oertel WH, Dillmann U, Herting B and others. 2008. Frequency and treatment of depressive symptoms in a Parkinson's disease registry. *Parkinsonism & Related Disorders* 14(8):626-632.
- Antonovsky A. 1979. *Health, Stress and Coping*. San Francisco: Jossey-Bass Publishers.
- Argyropoulos SV, Nutt DJ. 2013. Anhedonia revisited: is there a role for dopamine-targeting drugs for depression? *J Psychopharmacol* 27(10):869-877.
- Backenstraß M, Hingmann S, Fiedler P, Kronmüller KT, Keller A, Mundt C. 2004. Gruppenerleben im Verlauf eines kognitiv-verhaltenstherapeutischen Behandlungsprogramms für depressive Patienten. *Gruppenpsychotherapie und Gruppendynamik* 40:179-192.
- Backer JH. 2000. Stressors, social support, coping, and health dysfunction in individuals with Parkinson's disease. *Journal of Gerontological Nursing* 26(11):6-16.
- Barone P. 2010. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *European Journal of Neurology* 17(3):364-376.
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. 2010. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 9:573-580.
- Barone P, Santangelo G, Morgante L, Onofri M, Meco G, Abbruzzese G, Bonuccelli U, Cossu G, Pezzoli G, Stanzione P and others. 2015. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 22(8):1184-1191.
- Beauregard M. 2014. Functional neuroimaging studies of the effects of psychotherapy. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 16(1):75-81.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. 1992. *Kognitive Therapie der Depression*. München: Psychologie Verlags Union.
- Bega D, Wu SS, Pei Q, Schmidt PN, Simuni T. 2014. Recognition and treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease: the NPF dataset. *J Parkinsons Dis* 4(4):639-643.
- Berardis DD, Fornaro M, Serroni N, Olivieri L, Marini S, Moschetta FS, Srinivasan V, Assetta M, Valchera A, Salone A and others. 2013. Agomelatine Treatment of Major Depressive

- Disorder in Parkinson's Disease: A Case Series. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 25(4):343-345.
- Berg D, Seppi K, Behnke S, et al. 2011. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for parkinson disease: A 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Archives of Neurology* 68(7):932-937.
- Berg JE. 2011. Electroconvulsive treatment of a patient with Parkinson's disease and moderate depression. *Ment Illn* 3(1):e3.
- Bergman H, Deuschl G. 2002. Pathophysiology of Parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back. *Movement Disorders* 17(S3):S28-S40.
- Berking M, Kowalsky J. 2012. Therapiemotivation. In: Berking M, Rief W, editors. *Klinische Psychologie und Psychotherapie für Bachelor. Band II: Therapieverfahren*. Heidelberg: Springer.
- Beutel M. 1988. *Bewältigungsprozesse bei chronischen Erkrankungen*. Weinheim: Edition Medizin.
- Biesheuvel-Leliefeld KE, Kok GD, Bockting CL, Cuijpers P, Hollon SD, van Marwijk HW, Smit F. 2015. Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 174:400-410.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O. 1961. Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wiener Klinische Wochenschrift* 73:787-788.
- Blomstedt P, Hariz MI, Lees A, Silberstein P, Limousin P, Yelnik J, Agid Y. 2008. Acute severe depression induced by intraoperative stimulation of the substantia nigra: A case report. *Parkinsonism & Related Disorders* 14(3):253-256.
- Boileau I, Warsh JJ, Guttman M, Saint-Cyr JA, McCluskey T, Rusjan P, Houle S, Wilson AA, Meyer JH, Kish SJ. 2008. Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease: A preliminary PET study with [¹¹C]DASB. *Movement Disorders* 23(12):1776-1780.
- Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. 2015. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 21(8):833-842.
- Bortz J, Döring N. 2006. *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer.
- Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters EC. 2004. Cognitive Dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 111:1303-1315.
- Bowers TG, Clum GA. 1988. Relative contribution of specific and nonspecific treatment effects: meta-analysis of placebo-controlled behavior therapy research. *Psychological Bulletin* 103:315-323.
- Braak H, Del Tredici K. 2008. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol* 212(1):226-229.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici K. 2004. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 318(1):121-134.
- Braak H, Rüb U, Jansen Steur E, Del Tredici K, De Vos R. 2005. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 64:1404-1410.
- Brandt-Christensen M, Lopez AG, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV. 2007. Depressive disorders and anti-parkinson drug treatment: a case register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 115(6):466-472.
- Brod M, Mendelsohn GA, Roberts B. 1998. Patients' experience of Parkinson's Disease. *Journal of Gerontology* 53B:213-222.
- Brooks R, group tE. 1996. EuroQuol: the current state of play. *Health Policy* 37:53-72.
- Brown R, Jahanshahi M. 1995. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Advances in Neurology* 65:61-84.

- Brown RG, Landau S, Hindle JV, Playfer J, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, Anderson RJ, Carnell J, Dickinson L and others. 2011. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82(7):803-809.
- Brown RG, MacCarthy B. 1990. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychological Medicine* 20:77-87.
- Bucks RS, Cruise KE, Skinner TC, Loftus AM, Barker RA, Thomas MG. 2011. Coping processes and health-related quality of life in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26(3):247-255.
- Burn DJ. 2002. Beyond the iron mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 17(3):445-454.
- Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, Brown RG, P-PS Group. 2012. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord* 27(3):379-86.
- Burn DJ, Tiangyou W, Allcock LM, Davison J, Chinnery PF. 2006. Allelic variation of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 12(3):139-141.
- Calleo JS, Amspoker AB, Sarwar AI, Kunik ME, Jankovic J, Marsh L, York M, Stanley MA. 2015. A Pilot Study of a Cognitive-Behavioral Treatment for Anxiety and Depression in Patients With Parkinson Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 28(3):210-217.
- Cantello R, Aguggia M, Gilli M, Delsedime M, Chiardò Cutin I, Riccio A, Mutani R. 1989. Major depression in Parkinson's disease and the mood response to intravenous methylphenidate: possible role of the "hedonic" dopamine synapse. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 52(6):724-731.
- Cardoso EF, Maia FM, Fregni F, Myczkowski ML, Melo LM, Sato JR, Marcolin MA, Rigonatti SP, Cruz Jr AC, Barbosa ER and others. 2009. Depression in Parkinson's disease: Convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. *NeuroImage* 47(2):467-472.
- Carod-Artal FJ, Mesquita HM, Ziolkowski S, Martinez-Martin P. 2013. Burden and health-related quality of life among caregivers of Brazilian Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 19(11):943-8.
- Cersosimo MG, Benarroch EE. 2012. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. *J Neurol Sci* 313(1-2):57-63.
- Chagas MH, Linares IM, Garcia GJ, Hallak JE, Tumas V, Crippa JA. 2013. Neuroimaging of depression in Parkinson's disease: a review. *Int Psychogeriatr* 25(12):1953-1961.
- Chan-Play V. 1993. Depression and dementia in Parkinson's disease. Catecholamine changes in the locus ceruleus, a basis for therapy. *Advances in Neurology* 60:438-446.
- Chen JJ, Marsh L. 2014. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 7(1):52-59.
- Chopra A, Abulseoud OA, Sampson S, Lee KH, Klassen BT, Fields JA, Matsumoto JY, Adams AC, Stoppel CJ, Geske JR and others. 2014. Mood stability in Parkinson disease following deep brain stimulation: a 6-month prospective follow-up study. *Psychosomatics* 55(5):478-484.
- Cimino CR, Siders CA, Zesiewicz TA. 2011. Depressive Symptoms in Parkinson Disease: Degree of Association and Rate of Agreement of Clinician-Based and Self-Report Measures. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 24(4):199-205.
- Coakeley S, Ehgoetz Martens, K., & Almeida, Q.J. 2014. Management of Anxiety and motor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* 14(6):937-946.
- Cohen J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. Auflage). Hillsdale, NY: Erlbaum.
- Cole K, Vaughan FL. 2005a. Brief cognitive behavioral therapy for depression associated with Parkinson's disease. *Behavioral Cognitive Psychotherapy* 33:89-102.

- Cole K, Vaughan FL. 2005b. The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: A literature review. *Parkinsonism & Related Disorders* 11(5):269-276.
- Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, Kogos JL, Youngstorm EA, Watts RL. 1996. Depression and disability in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 8(1):20-25.
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. 2000. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression and Anxiety* 11(2):58-65.
- Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. 2013a. A Meta-Analysis of Cognitive-Behavioural Therapy for Adult Depression, Alone and in Comparison With Other Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry* 58(7):376-385.
- Cuijpers P, Huibers M, Ebert DD, Koole SL, Andersson G. 2013b. How much psychotherapy is needed to treat depression? A meta-regression analysis. *J Affect Disord* 149(1-3):1-13.
- Cuijpers P, Munoz RF, Clarke GN, Lewinsohn PM. 2009. Psychoeducational treatment and prevention of depression: the "Coping with Depression" course thirty years later. *Clin Psychol Rev* 29(5):449-58.
- Cuijpers P, Smit F. 2004. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 109(5):325-331.
- Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. 2008. Psychotherapy for depression in adults: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 76(6):909-922.
- Cummings J. 1992. Depression and Parkinson's disease: a review. *American Journal of Psychiatry* 149:443-454.
- Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, dos Santos Ghilardi M, Fonoff F, Arnaut D, Myczkowski ML, Marcolin MA, Bor-Seng-Shu E, Barbosa ER and others. 2014. Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 83:1403-1409.
- Dallaspezia S, Benedetti F. 2015. Sleep Deprivation Therapy for Depression. In: Meerlo P, Benca RM, Abel T (Eds). *Sleep, Neuronal Plasticity and Brain Function*: Springer Berlin Heidelberg. S. 483-502.
- de Lau L, Giesbergen P, de Rijk M, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler M. 2004. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population - The Rotterdam Study. *Neurology* 63:1240-1244.
- de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. 2014. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 20(6):613-616.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W and others. 2006. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 355(9):896-908.
- Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinski MO, Cornu P, Rau J, Agid Y, Schade-Brittinger C. 2013. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism & Related Disorders* 19(1):56-61.
- Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Destée A, Bordet R, Defebvre L. 2008. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Movement Disorders* 23(6):850-857.
- Dexter DT, Jenner P. 2013. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med* 62:132-144.
- DGN. 2012. Leitlinien: Parkinson-Syndrom.

- DGPPN, BÄK, KBV, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs and others. 2009. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage. Version 5, zuletzt verändert: Juni 2015. <http://www.versorgungsleitlinien.de>.
- Dissanayaka NN, White E, O'Sullivan JD, Marsh R, Pachana NA, Byrne GJ. 2014. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29(8):967-75.
- Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. 2011. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *Journal of Affective Disorders* 132(1-2):82-88.
- Dissanayaka NNW, Silburn PA, O'Sullivan JD, Mellick GD. 2009. Serotonin and dopamine transporter genes do not influence depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24(1):111-115.
- Dobkin R, Menza M, Allen L, Gara M, Mark M, Tiu J, Bienfait K, Friedman J. 2011a. Cognitive-Behavioral Therapy for Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry* 168(7):1066-1074.
- Dobkin RD, Allen LA, Menza M. 2006. A Cognitive-Behavioral Treatment Package for Depression in Parkinson's Disease. *Psychosomatics* 47(3):259-263.
- Dobkin RD, Allen LA, Menza M. 2007. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: A pilot study. *Movement Disorders* 22(7):946-952.
- Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Gara MA, Mark MH, Tiu J, Bienfait KL, Friedman J. 2011b. Cognitive Behavior Therapy for Depression in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of psychiatry* 168(10):1066-1074.
- Dobkin RD, Menza M, Allen LA, Tiu J, Friedman J, Bienfait KL, Gara MA, Mark MH. 2011c. Telephone-based cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 24(4):206-214.
- Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL, Gara M, Marin H, Mark MH, Dicke A, Friedman J. 2011d. Depression in Parkinson's Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 19(3):222-229.
- Dobkin RD, Rubino JT, Allen LA, Friedman J, Gara MA, Mark MH, Menza M. 2012. Predictors of Treatment Response to Cognitive-Behavioral Therapy for Depression in Parkinson's Disease. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 80(4):694-699.
- Dobkin RD, Rubino JT, Friedman J, Allen LA, Gara MA, Menza M. 2013. Barriers to Mental Health Care Utilization in Parkinson's Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 26(2):105-116.
- Dodel RC, Singer M, Köhne-Volland R, Szucs T, Rathay B, Scholz E, Oertel WH. 1998a. The economic impact of Parkinson's Disease - An Estimation based on a 3-Month Prospective Analysis. *Pharmacoeconomics* 14(3):299-312.
- Doty RL. 2012. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 8(6):329-339.
- Dreisig H, Beckmann J, Wermuth L, Skovlund S, Bech P. 1999. Psychologic effects of structured cognitive psychotherapy in young patients with Parkinson disease: A pilot study. *Nordic Journal of Psychiatry* 53(3):217-221.
- Dunning CJR, Reyes JF, Steiner JA, Brundin P. 2012. Can Parkinson's disease pathology be propagated from one neuron to another? *Progress in Neurobiology* 97(2):205-219.
- Duru G, Fantino B. 2008. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Current Medical Research and Opinion* 24(5):1329-1335.
- Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. 1990a. Coping, Social Support, and Depressive Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 3(2):85-90.
- Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. 1990b. Depressive Symptoms in Parkinson's Disease: A Comparison With Disabled Control Subjects. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 3(1):3-9.

- Ehrt U, Brønnick K, De Deyn PP, Emre M, Tekin S, Lane R, Aarsland D. 2007. Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia—clinical and demographic correlates. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22(10):980-985.
- Ehrt U, Brønnick K, Leentjens AFG, Larsen JP, Aarsland D. 2006. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 21(3):252-258.
- Eisenstein SA, Dewispelaere WB, Campbell MC, Lugar HM, Perlmuter JS, Black KJ, Hershey T. 2014. Acute changes in mood induced by subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease are modulated by psychiatric diagnosis. *Brain Stimul* 7(5):701-708.
- Ellgring H, Gerlich T, Macht M, Schrödi A. 2006. Psychosoziales Training bei neurologischen Erkrankungen - Schwerpunkt Parkinson. Stuttgart: Kohlhammer.
- Ellgring H, Seiler S, Nagel U, Perleth B, Gasser T, Oertel WH. 1990. Psychosocial problems of Parkinson patients: approaches to assessment and treatment. *Advances in Neurology* 53:349-353.
- Ellis A. 1993. Grundlagen der Rational-Emotiven Verhaltenstherapie. München: Pfeiffer.
- Emmans D, Fuchs G. 1997. Morbus Parkinson und Psychologie. Göttingen: Vanderhoeck & Ruprecht.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn D, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe G, Cummings J, Dickson D, Gauthier S and others. 2007. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 22(12):1689-1707.
- Erekson DM, Lambert MJ, Eggett DL. 2015. The relationship between session frequency and psychotherapy outcome in a naturalistic setting. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 83(6):1097-1107.
- Ertan FS. 2005. Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(10):1445-1447.
- Evans D, Norman P. 2009. Illness representations, coping and psychological adjustment to Parkinson's disease. *Psychology & Health* 24(10):1181-1196.
- Even C, Weintraub D. 2011. Is depression in Parkinson's Disease (PD) a specific entity? *Journal of Affective Disorders* 139(2):103-112.
- Fäh M. 1998. Sinn und Unsinn in der Psychotherapieforschung / eine kritische Auseinandersetzung mit Aussagen und Forschungsmethoden. Gießen: Psychosozial-Verlag.
- Fahn S. 1987. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Calne D (Eds). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: MacMillan Healthcare Information. S. 153-163.
- Falkai P, Wittchen H-U. 2014. Diagnostisches und statistisches manual psychischer Störungen DSM-5. Göttingen: Hogrefe.
- Farabaugh A, Locascio JJ, Yap L, Growdon J, Fava M, Crawford BA, Matthews J, McCutchen J, Buchin J, Pava J and others. 2010. Cognitive-Behavioral Therapy for Patients With Parkinson's Disease and Comorbid Major Depressive Disorder. *Psychosomatics* 51:124-129.
- Farabaugh AH, Locascio JJ, Yap L, Fava M. 2011. Assessing depression and factors possibly associated with depression during the course of Parkinson's disease. *Annals of Clinical Psychiatry* 23(3):171-177.
- Fasano A, Daniele A, Albanese A. 2012. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology* 11(5):429-442.
- Feeney F, Egan S, Gasson N. 2005. Treatment of depression and anxiety in Parkinson's Disease: A pilot study using group cognitive behavioural therapy. *Clinical Psychologist* 9(1):31-38.
- Feinstein A, Magalhaes S, Richard J-F, Audet B, Moore C. 2014. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol* 10(9):507-517.
- Felicio AC, Moriyama TS, Godeiro-Junior C, Shih MC, Hoexter MQ, Borges V, Silva SMA, Amaro-Junior E, Andrade LAF, Ferraz HB and others. 2010. Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression. *Psychopharmacology* 211(1):27-31.

- Fernie BA, Spada MM, Ray Chaudhuri K, Klingelhoefer L, Brown RG. 2015. Thinking about motor fluctuations: An examination of metacognitions in Parkinson's disease. *Journal of Psychosomatic Research* 79(6):669-673.
- Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P and others. 2013. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 20(1):5-15.
- Fiedler P. 2005. *Verhaltenstherapie in Gruppen: Psychologische Psychotherapie in der Praxis*. Weinheim: Beltz.
- Fink M. 2014. What was learned: studies by the consortium for research in ECT (CORE) 1997-2011. *Acta Psychiatr Scand* 129(6):417-26.
- Fitzpatrick L, Simpson J, Smith A. 2010. A qualitative analysis of mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) in Parkinson's disease. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 83(2):179-192.
- Flückiger C, Wüsten G. 2009. *Ressourcenaktivierung. Ein Manual für die Praxis*. Bern: Hogrefe.
- Folstein M, Folstein S. 1990. MMST - Mini Mental Status Test. Weinheim: Beltz.
- Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. 2010. What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology* 75:1270-1276.
- Frazier LD. 2002. Stability and Change in Patterns of Coping with Parkinson's Disease. *The International Journal of Aging and Human Development* 55(3):207-231.
- Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. 2009. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15(2):144-148.
- Gabryelewicz T, Styczynska M, Pfeffer A, Wasiaik B, Barczak A, Luczywek E, Androsiuk W, Barcikowska M. 2004. Prevalence of major and minor depression in elderly persons with mild cognitive impairment? MADRS factor analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19(12):1168-1172.
- Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. 2011. Milestones in PD genetics. *Movement Disorders* 26(6):1042-1048.
- Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD. 2000. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 107(1):59-71.
- Giménez-Roldán S, Dobato JL, Mateo D. 1997. Treatment of depression in Parkinson's disease with moclobemide: A pilot open-label study. *Parkinsonism & Related Disorders* 3(4):219-225.
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJL. 2000. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:423-428.
- Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. 2002. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Movement Disorders* 17(1):60-67.
- Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. 2005. The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders: A Review and Meta-Analysis of the Evidence. *American Journal of Psychiatry* 162(4):656-662.
- Goldman JG, Postuma R. 2014. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 27(4):434-41.
- Gotham A-M, Brown RG, Marsden CD. 1986. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:381-389.
- Grawe K. 1994. *Psychotherapie im Wandel. Von der Konfession zur Profession*. Göttingen: Hogrefe.
- Gupta A, Bhatia S. 2000. Psychological functioning in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 6:185-190.

- Halliday G, Lees A, Stern M. 2011. Milestones in Parkinson's disease-Clinical and pathologic features. *Movement Disorders* 26(6):1015-1021.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23:56-62.
- Hammen C, Kim EY, Eberhart NK, Brennan PA. 2009. Chronic and acute stress and the prediction of major depression in women. *Depression and Anxiety* 26(8):718-723.
- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. 2011. Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113(1):11-13.
- Hautzinger M. 2003. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen: Behandlungsanleitungen und Materialien. Weinheim: Beltz.
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. 2010. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 16(2):79-84.
- Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T, Group HNR. 2002. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *Journal of Affective Disorders* 72:177-184.
- Hemmerle AM, Herman JP, Seroogy KB. 2012. Stress, depression and Parkinson's disease. *Exp Neurol* 233(1):79-86.
- Hind D, Cotter J, Thake A, Bradburn M, Cooper C, Isaac C, House A. 2014. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 14:5-15.
- Hirschfeld RM. 2000. History and Evolution of the monoamine hypothesis of depression. *Journal of Clinical Psychology* 61(Suppl 6):4-6.
- Hoehn M, Yahr M. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442.
- Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF. 2005. Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology* 64:2134-2135.
- Hu M, Cooper J, Beamish R, Jones E, Butterworth R, Catterall L, Ben-Shlomo Y. 2011. How well do we recognise non-motor symptoms in a British Parkinson's disease population? *Journal of Neurology* 258(8):1513-1517.
- Hu X, Song X, Yuan Y, Li E, Liu J, Liu W, Liu Y. 2015. Abnormal functional connectivity of the amygdala is associated with depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(2):238-244.
- Hundt NE, Armento MEA, Porter B, Cully JA, Kunik ME, Stanley M. 2013. Predictors of treatment satisfaction among older adults with anxiety in a primary care psychology program. *Evaluation and Program Planning* 37:58-63.
- Hurt CS, Thomas BA, Burn DJ, Hindle JV, Landau S, Samuel M, Wilson KCM, Brown RG. 2011. Coping in Parkinson's disease: an examination of the coping inventory for stressful situations. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26(10):1030-1037.
- Imamura K, Okayasu N, Nagatsu T. 2011. The relationship between depression and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease and the effect of selegiline treatment. *Acta Neurol Scand* 124(1):28-39.
- Ishihara L, Brayne C. 2006. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 113(4):211-220.
- Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. 2010. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 16(9):576-581.
- Jacobsen E. 1990. Entspannung als Therapie. Progressive Relaxation in Theorie und Praxis. 7.Auflage. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Jansen Steur EN, Ballering LA. 1999. Combined and selective monoamine oxidase inhibition in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 80:505-508.
- Janvin C, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. 2006. Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Progression to Dementia. *Movement Disorders* 21(9):1343-1349.
- Jellinger KA, Paulus W. 1992. Clinico-pathological correlations in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 94:S86-88.

- Jenkinson C, Fitzpatrick R. 2007. Cross-cultural evaluation of the short form 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8): Results from America, Canada, Japan, Italy and Spain. *Parkinsonism & Related Disorders* 13(1):22-28.
- Joutsa J, Rinne JO, Eskola O, Kaasinen V. 2013. Reduced Striatal Dopamine Synthesis Capacity is Associated with Symptoms of Depression in Patients with de novo Unmedicated Parkinson's Disease *Journal of Parkinson's Disease* 3(3):325-329.
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI and others. 1998. A Prospective 12-Year Study of Subsyndromal and Syndromal Depressive Symptoms in Unipolar Major Depressive Disorders. *Archives of General Psychiatry* 55: 694-700.
- Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen H-U, Dodel R, Otto J, Ebersbach G, Kessler J. 2008. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & Related Disorders* 14(2):93-101.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. 1999. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry* 156(6):837-841.
- Kessler RC. 1997. The Effects of Stressful Life Events on Depression. *Annual Review of Psychology* 48(1):191-214.
- Khan-Bourne N, Brown RG. 2003. Cognitive behaviour therapy for the treatment of depression in individuals with brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation* 13:89-107.
- Kim HJ, Jeon BS, Paek SH, Lee KM, Kim JY, Lee JY, Kim HJ, Yun JY, Kim YE, Yang HJ and others. 2014. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 261(6):1090-1096.
- Kim SE, Choi JY, Choe YS, Choi Y, Lee WY. 2003. Serotonin Transporters in the Midbrain of Parkinson's Disease Patients: A Study with 123I-β-CIT SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* 44(6):870-876.
- Kirsch-Darrow L, Fernandez H, Marsiske M, Okun M, Bowers D. 2006. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 67:33-38.
- Klein N, Fischer P, Wallner H. 2004. Diagnose und Therapie der Depression bei Morbus Parkinson. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2:34-41.
- Klepac N, Hajnšek S, Trkulja V. 2010. Impact of pre-morbid depression on health-related quality of life in non-demented Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 16(1):21-27.
- Klockgether T. 2004. Parkinson's disease: clinical aspects. *Cell and Tissue Research* 318:115-120.
- Koerts J, Leenders KL, Koning M, Bouma A, Beilen Mv. 2008. The assessment of depression in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 15(5):487-492.
- Koerts J, Leenders KL, Koning M, Portman AT, Van Beilen M. 2007. Striatal dopaminergic activity (FDOPA-PET) associated with cognitive items of a depression scale (MADRS) in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience* 25(10):3132-3136.
- Kootker JA, Fasotti L, Rasquin SMC, van Heugten CM, Geurts ACH. 2012. The effectiveness of an augmented cognitive behavioural intervention for post-stroke depression with or without anxiety (PSDA): the Restore4Stroke-PSDA trial. *BMC Neurology* 12:51-56.
- Kostic VS, Agosta F, Petrovic IN, Galantucci S, Spica V, Jecmenice-Lukic M, Filippi M. 2010. Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology* 75(10):857-863.
- Kuhn W, Müller T, Gerlach M, Sofic E, Fucjs G, Heye N, Prautsch R, Przuntek H. 1996. Depression in Parkinson's disease: biogenic amines in CSF of "de novo" patients. *Journal of Neural Transmission* 103(2):1441-1445.
- Laidlaw K, Davidson K, Toner H, Jackson G, Clark S, Law J, Howley M, Bowie G, Connery H, Cross S. 2008. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy treatment as usual in the treatment of mild to moderate late life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23(8):843-850.

- Lang AE. 2011. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: Potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Movement Disorders* 26(5):775-783.
- Lawlor DA, Hopker SW. 2001. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ : British Medical Journal* 322:763-763.
- Lazarus RS, Folkman S. 1984. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer.
- LeBeau RT, Davies CD, Culver NC, Craske MG. 2013. Homework compliance counts in cognitive-behavioral therapy. *Cognitive Behavioral Therapy* 42(3):171-179.
- Leentjens A, Verhey F, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink F. 2000. The Validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg Depression Rating Scales as Screening and Diagnostic Tools for Depression in Parkinson's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15:644-649.
- Leentjens AF. 2011. The Role of Dopamine Agonists in the Treatment of Depression in Patients with Parkinson's Disease. A Systematic Review. *Drugs* 71(3):273-286.
- Leentjens AFG. 2004. Depression in Parkinson's Disease: Conceptual Issues and Clinical Challenges. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 17(3):120-126.
- Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. 2012. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: A cross-sectional observational study. *Parkinsonism & Related Disorders* 18(10):1084-1088.
- Leentjens AFG, Koester J, Fruh B, Shephard DTS, Barone P, Houben JJG. 2009. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in parkinson's disease: A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clinical Therapeutics* 31(1):89-98.
- Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. 2002. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106:196-201.
- Leentjens AFG, Marinus J, van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FRJ. 2003a. The Contribution of Somatic Symptoms to the Diagnosis of Depressive Disorder in Parkinson's Disease: A Discriminant Analytic Approach. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 15(1):74-77.
- Leentjens AFG, van den Akker M, Metsemakers JFM, Lousberg R, Verhey FRJ. 2003b. Higher Incidence of Depression Preceding the Onset of Parkinson's Disease: A Register Study. *Mov Disord* 18(4):414-418.
- Lemke MR. 2008. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 15(Supplement 1):21-25.
- Leplow B. 2006. *Parkinson. Göttingen: Hogrefe*.
- Lerche S, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Mählknecht P, Gaenslen A, Brockmann K, Surljies K, Huber H and others. 2014. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol* 261(1):180-187.
- Leventhal H, Meyer D, Nerenz D. 1980. The common sense representation of illness danger. In: Bachmann S, editor. *Medical Psychology*. New York: Pergamon Press.
- Levin J, Hasan A, Höglinger GU. 2015. Psychosis in Parkinson's disease: identification, prevention and treatment. *Journal of Neural Transmission*:1-6.
- Levitt HM. 2015. Qualitative psychotherapy research: The journey so far and future directions. *Psychotherapy* 52(1):31-37.
- Lewinson PM. 1974. A behavioral approach to depression. In: Friedman RJ, Katz MM, editors. *The psychobiology of depression*. New York: Wiley.
- Lewis S, Foltynie T, Blackwell A, Robbins T, Owen A, Barker R. 2005. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76(3):343-348.
- Li H, Zhang M, Chen L, Zhang J, Pei Z, Hu A, Wang Q. 2010a. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25(16):2740-2746.

- Li W, Liu J, Skidmore F, Liu Y, Tian J, Li K. 2010b. White Matter Microstructure Changes in the Thalamus in Parkinson Disease with Depression: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology* 31(10):1861-1866.
- Lieberman A. 2006. Depression in Parkinson's disease - a review. *Acta Neurol Scand* 113(1):1-8.
- Lim S-Y, Fox SH, Lang AE. 2009. Overview of the Extranigral Aspects of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 66(2):167-172.
- Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, Hansson O. 2013. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease--associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 33:183-189.
- Lindqvist D, Kaufman E, Brundin L, Hall S, Surova Y, Hansson O. 2012. Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease – Correlations with Inflammatory Cytokines in Serum. *PLoS ONE* 7(10):e47387.
- Lindskov S, Westergren A, Hagell P. 2007. A controlled trial of an educational programme for people with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Nursing* 16(11c):368-376.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH and others. 2012. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders* 27(3):349-356.
- Liu J, Dong J, Wang L, Su Y, Yan P, Sun S. 2013. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One* 8(10):e76651.
- Lubomski M, Louise Rushworth R, Lee W, Bertram KL, Williams DR. 2014. Sex differences in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience* 21(9):1503-1506.
- Luo C, Chen Q, Song W, Chen K, Guo X, Yang J, Huang X, Gong Q, Shang HF. 2014. Resting-state fMRI study on drug-naïve patients with Parkinson's disease and with depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(6):675-683.
- Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. 2009. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine* 40(1):9-24.
- Ma LY, Chan P, Gu ZQ, Li FF, Feng T. 2015. Heterogeneity among patients with Parkinson's disease: cluster analysis and genetic association. *J Neurol Sci* 351(1-2):41-45.
- MacCarthy B, Brown R. 1989. Psychosocial factors in Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Psychology* 28(1):41-52.
- Macht M, Ellgring H. 2003. *Psychologische Interventionen bei der Parkinson-Erkrankung*. Stuttgart: Kohlhammer.
- Macht M, Gerlich C, Ellgring H, Schrödi M, Rusiñol ÀB, Crespo M, Prats A, Viemerö V, Lankinen A, Bitti PER and others. 2007. Patient education in Parkinson's disease: Formative evaluation of a standardized programme in seven European countries. *Patient Education and Counseling* 65(2):245-252.
- Maera J, Mitchelmore E, Hobson P. 1999. Use of the GDS-15 geriatric depression scale as a screening instrument for depressive symptomatology in patients with Parkinson's disease and their carers in the community. *Age and Ageing* 28:35-38.
- Marras C, Lang A. 2013. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(4):409-415.
- Marras C, McDermott MP, Rochon PA, Tanner CM, Naglie G, Lang AE. 2008b. Predictors of deterioration in health-related quality of life in Parkinson's disease: Results from the DATATOP trial. *Movement Disorders* 23(5):653-659.
- Marsh L. 2013. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13(12):409.
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. 2006. Provisional Diagnostic Criteria for Depression in Parkinson's Disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement Disorders* 21(2):148-158.

- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, Agüera-Ortiz L, Weintraub D, Riesco A, Kurtis MM, Chaudhuri KR. 2015. Neuropsychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 21(6):629-634.
- Matson N. 2002. Made of stone: A view of Parkinson 'off' periods. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 75:93-99.
- Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Niikawa H, Komatsu K, Kubori T, Uda F. 2007. Depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 254(9):1170-1173.
- Mayberg HS. 2003. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin* 65:193-207.
- Mayberg HS, Starkstein S, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, Wagner HNj, Robinson RG. 1990. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Annual Review of Neurology* 28(1):57-64.
- Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB. 1984. Altered serotonin metabolism in depressed patients with parkinson's disease. *Neurology* 34(5):642-646.
- Menza M, DeFronzo Dobkin R, Marin H, Mark MH, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Kusnekov A. 2010. The Role of Inflammatory Cytokines in Cognition and Other Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Psychosomatics* 51(6):474-479.
- Menza M, Dobkin R. 2005. Anxiety and Parkinson's disease. *Primary Psychiatry* 12(7):63-68.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. 2009a. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 72:886-892.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. 2009b. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24(9):1325-1332.
- Menza M, Palermo B, DiPaola R, Sage JL, Ricketts MH. 1999. Depression and anxiety in Parkinson's disease: possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 12(2):49-52.
- Merschdorf U, Berg D, Csoti I, Fornadi F, Merz B, Naumann M, Becker G, Supprian T. 2003. Psychopathological Symptoms of Depression in Parkinson's Disease Compared to Major Depression. *Psychopathology* 36(5):221-225.
- Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. 2014. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Mov Disord* 29(14):1751-1756.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ. 2006. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review). *Neurology* 66:996-1002.
- Montgomery SA, Asberg M. 1979. A New Depression Rating Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry* 134:382-389.
- Moonen AJ, Wijers A, Leentjens AF, Christine CW, Factor SA, Juncos J, Lyness JM, Marsh L, Panisset M, Pfeiffer R and others. 2014. Severity of depression and anxiety are predictors of response to antidepressant treatment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20(6):644-646.
- Moore KA, Seeney F. 2007. Biopsychosocial Predictors of Depressive Mood in People With Parkinson's Disease. *Behavioural Medicine* 33:29-37.
- Morris MC, Kouros CD, Fox KR, Rao U, Garber J. 2014. Interactive models of depression vulnerability: the role of childhood trauma, dysfunctional attitudes, and coping. *Br J Clin Psychol* 53(2):245-263.
- Muslimovic D, Post B, Speelman J, Schmand B, de Haan R. 2008. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 70:2241-2247.

- Nation DA, Katzen HL, Papapetropoulos S, Scanlon BK, Levin BE. 2009. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 24(9):937-943.
- Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. 2001. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 104:380-386.
- Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. 2002. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106:202-211.
- Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, Berger M, Walden J. 1997. Psychosis during Chronic Levodopa Therapy Triggered by the New Antidepressive Drug Mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 30(6):263-265.
- Oehlberg K, Barg FK, Brown GK, Taraborelli D, Stern MB, Weintraub D. 2008. Attitudes Regarding the Etiology and Treatment of Depression in Parkinson's Disease: A Qualitative Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 21(2):123-132.
- Oertel WH, Ellgring H. 1995. Parkinson's disease - medical education and psychosocial aspects. *Patient Education and Counseling* 26:71-79.
- Oh YS, Kim JS, Lee PH. 2015. Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia. *J Mov Disord* 8(2):98-102.
- Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, Mack J, Brown RG, David AS. 2013. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology* 80(9):792-799.
- Okun MS, Wu SS, Foote KD, Bowers D, Gogna S, Price C, Malaty I, Rodriguez RL, Jacobson CE, Ward H. 2011. Do stable patients with a premorbid depression history have a worse outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease? *Neurosurgery* 69(2):357-60; discussion 360-361.
- Olanow CW. 2007. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease – 2007. *Movement Disorders* 22(S17):S335-S342.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F and others. 2009. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 361(13):1268-1278.
- Oloivola E, Pierantozzi M, Imbriani P, Liguori C, Bassi MS, Conti M, D'Angelo V, Mercuri NB, Stefani A. 2014. Serotonin Impairment in CSF of PD Patients, without an Apparent Clinical Counterpart. *PLoS One* 9(7):e101763.
- Pachana NA, Egan SJ, Laidlaw K, Dissanayaka N, Byrne GJ, Brockman S, Marsh R, Starkstein S. 2013. Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 28(14):1930-1934.
- Pact V, Giduz T. 1999. Mirtazapine treats resting tremor, essential tremor, and levodopa-induced dyskinesias. *Neurology* 53(5):1154.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. 2015. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology* 14(5):518-531.
- Pahwa RM, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersch BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL, on behalf of the EASE-PD Adjunct Study Investigators. 2007. Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 68(14):1108-1115.
- Papapetropoulos S, Ellul J, Argyriou AA, Chroni E, Lekka NP. 2006. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 108(5):465-469.
- Papassotiropoulos A, Heun R. 1999. Detection of subthreshold depression and subthreshold anxiety in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 14(8):643-650.
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. 2009. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Archives of Neurology* 66(5):563-570.

- Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. 2009. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80(11):1279-1282.
- Petrovic IN, Stefanova E, Kozic D, Semnic R, Markovic V, Daragasevic NT, Kostic VS. 2012. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 322(1-2):132-6.
- Pezzella RF, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. 2005. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 20(1):77-81.
- Pietrzak RH, Kinley J, Afifi TO, Enns MW, Fawcett J, Sareen J. 2013. Subsyndromal depression in the United States: prevalence, course, and risk for incident psychiatric outcomes. *Psychol Med* 43(7):1401-1414.
- Pitschel-Walz G, Bäuml J, Kissling W. 2003. *Psychoedukation Depression*. München: Urban und Fischer.
- Playford ED. 2003. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:148-149.
- Politis M, Wu K, Loane C, Turkheimer FE, Molloy S, Brooks DJ, Piccini P. 2010. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 75(21):1920-1927.
- Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, Mas N, Hofeneder D, Brucke T, Bayes A and others. 2015. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord* 30(2):229-237.
- Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. 2007. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders* 22(13):1839-1851.
- Post B, Muslimovic D, van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. 2011. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26(3):449-456.
- Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, Hotopf M. 2011. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 82(8):914-923.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. 2014. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 29(13):1583-1590.
- Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, Comella CL, Corcos DM, Vaillancourt DE. 2013. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease. *JAMA Neurol* 70(1):100-106.
- Pusswald G, Fleck M, Lehrner J, Haubenberger D, Weber G, Auff E. 2012. The "Sense of Coherence" and the coping capacity of patients with Parkinson disease. *Int Psychogeriatr* 24(12):1972-1979.
- Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. 2009. Course in Parkinson disease subtypes. A 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 73:206-212.
- Raskin S, Durst R. 2010. Bupropion as the treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and its various treatments. *Medical Hypotheses* 75(6):544-546.
- Ravina B, Elm J, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D. 2009. The course of depressive symptoms in early Parkinson's disease. *Movement Disorders* 24(9):1306-1311.
- Reichmann H. 2010. Clinical Criteria for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Diseases* 7(5):284-290.
- Reiff J, Schmidt N, Riebe B, Breternitz R, Aldenhoff J, Deuschl G, Witt K. 2011. Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26(9):1740-1743.
- Reiff J, Witt K, Deuschl G. 2005. Medikamentöse Therapie depressiver Störungen beim Morbus Parkinson. *Aktuelle Neurologie* 32:77-85.

- Reijnders J, Ehrt U, Weber W, Aarsland D, Leentjens AFG. 2008. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23(2):183-189.
- Reijnders J, Lousberg R, Leentjens AFG. 2010. Assessment of depression in Parkinson's disease: The contribution of somatic symptoms to the clinimetric performance of the Hamilton and Montgomery-Åsberg rating scales. *Journal of Psychosomatic Research* 68(6):561-565.
- Reijnders K, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens A. 2009. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 15(5):379-382.
- Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrlova Z, Fiedler J, Klajblova H, Kulist'ák P, Ressler P and others. 2003. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *European Journal of Neurology* 10:399-406.
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brook D. 2005. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128:1314-1322.
- Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, Factor SA, Juncos J, Serrano Ramos C, Brodsky M and others. 2012. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 78(16):1229-1236.
- Riedel O, Dodel R, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C and others. 2011. Demenz und Depression determinieren Pflegebedürftigkeit bei M. Parkinson. *Der Nervenarzt* 82(8):1012-1019.
- Riedel O, Heuser I, Klotsche J, Dodel R, Wittchen H-U, Group GS. 2010a. Occurrence Risk and Structure of Depression in Parkinson Disease With and Without Dementia: Results From the GEPAD Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 23(1):27-34.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P and others. 2010b. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 257(7):1073-1082.
- Riedel O, Klotsche J, Wittchen HU, group Gs. 2014. Motor impairment, depression, dementia: which forms the impression of disease severity in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 20(12):1365-1370.
- Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, Postuma RB. 2013. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease -- a randomized study. *Parkinsonism Relat Disord* 19(7):670-675.
- Rocha FL, Murad MG, Stumpf BP, Hara C, Fuzikawa C. 2013. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 27(5):417-423.
- Rod NH, Bordelon Y, Thompson A, Marcotte E, Ritz B. 2013. Major life events and development of major depression in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 20(4):663-670.
- Rogers MA, Bradshaw JL, Phillips JG, Chiu E, Vaddadi K, Presnel I, Mileschkin C. 2000. Parkinsonian Motor Characteristics in Unipolar Major Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 22(2):232-244.
- Rohde K. 2010. Depression bei Morbus Parkinson – neuropsychologische und krankheitsassoziierte Korrelate. Technische Universität Dresden, Diplomarbeit.
- Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. 2003. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism & Related Disorders* 10(1):23-28.
- Rondot P, Ziegler M. 1992. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *Journal of Neurology* 239:S28-34.
- Saeedian RG, Nagyova I, Krokavcova M, Skorvanek M, Rosenbergen J, Gdoviniva Z, Groothoff JW, von Dijk JP. 2014. The role of social support in anxiety and depression among Parkinson's disease patients. *Disability and Rehabilitation Early Online*:1-6.
- Sandmann-Keil D, Braak H. 2005. Zur postmortalen Diagnose des idiopathischen Morbus Parkinson. *Pathologe* 26:214-220.

- Santos-Garcia D, de la Fuente-Fernandez R. 2015. Factors contributing to caregivers' stress and burden in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 131(4):203-210.
- Schaub A, Roth E, Goldmann U. 2006. Kognitiv-Psychoedukative Therapie zur Bewältigung von Depressionen. Ein Therapiemanual. Bern: Hogrefe.
- Schrag A. 2006. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 248(1-2):151-157.
- Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C and others. 2007. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders* 22(8):1077-1092.
- Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. 2003. Young- Versus Older-Onset Parkinson's Disease: Impact of Disease and Psychosocial Consequences. *Mov Disord* 18(11):1250-1256.
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. 2000. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:308-312.
- Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. 2014. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 4(2):211-221.
- Schreurs KMG, De Ridder DTD, Bensing JM. 2000. A one year study of coping, social support and quality of life in parkinson's disease. *Psychology & Health* 15(1):109-121.
- Schwab RS, England AC. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. In: Gillingham FJ, Donaldson MC (Eds) 1969; Edinburgh, Scotland. S. 152-157.
- Schwartz FW, Dörning H. 1992. Evaluation von Gesundheitsleistungen. In: Andersen HH, Henke K-D, Schulenburg J-MGvd, editors. *Basiswissen Gesundheitsökonomie*. Berlin.
- Sheikh JI, Yesavage JA. 1986. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. In: Brink TL (Ed). *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. New York: Haworth Press.
- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. 2000. Anxiety Disorders and Depressive Disorders Preceding Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *Mov Disord* 15(4):669-677.
- Shin H, Lee JY, Youn J, Kim JS, Cho JW. 2012. Factors contributing to spousal and offspring caregiver burden in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 67(5):292-296.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein A, Weiner WJ. 2002. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 8:193-197.
- Sierra M, Carnicella, S., Strafella, A.P., Bichon, A., Lhommé, E., Castrioto, A., Chabardes, S., Thobois, S., & Krack, P. 2014. Apathy and Impulse Control Disorders: Yin & Yang of Dopamine Dependent Behaviors. *Journal of Parkinson's Disease* 5(3):625-636.
- Simpson J, Lekwuwa G, Crawford T. 2013. Illness beliefs and psychological outcome in people with Parkinson's disease. *Chronic Illn* 9(2):165-176.
- Skapinakis P, Bakola E, Salanti G, Lewis G, Kyritsis AP, Mavreas V. 2010. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurology* 10:49, doi: 10.1186/1471-2377-10-49.
- Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, Tandon R, Korenkevych D, Savenkov A, Heilman KM and others. 2013. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *NeuroImage* 81:484-495.
- Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonins PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J. 1991. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *American Journal of Psychiatry* 148(8):997-1008.
- Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. 2011. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 26(4):578-586.

- Sproesser E, Viana MA, Quagliato EM, de Souza EA. 2010. The effect of psychotherapy in patients with PD: a controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 16(4):298-300.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi T, Robinson RG. 1992. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 55:377-382.
- Starkstein SE, Dragovic M, Jorge R, Brockman S, Merello M, Robinson RG, Bruce D, Wilson M. 2011. Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis. *Mov Disord* 26(12):2239-2245.
- Starkstein SE, Merello M, Jorge R, Brockman S, Bruce D, Petracca G, Robinson RG. 2008. A validation study of depressive syndromes in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23(4):538-546.
- Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. 1998. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Movement Disorders* 13(1):29-33.
- Storch A, Ebersbach G, Fuchs G, Jost W, Odin P, Reifschneider G, Bauer M. 2008. Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie* 76(12):715-724.
- Storch A, Schneider C, Ebersbach G, Fuchs G, Jost WH, Odin P, Reifschneider G, Bauer M. 2010. Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom – Teil 2: Therapie und Management. *Fortschr Neurol Psychiat* 78:456-467.
- Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, Mahler A, Fuchs G, Jost WH, Chaudhuri R and others. 2013. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease. Severity and correlation with motor implication. *Neurology* 80:800-809.
- Strehl U, Birbaumer N. 1996. *Verhaltensmedizinische Interventionen bei Morbus Parkinson*. Weinheim: Beltz.
- Sunvisson H, Ekman S-L, Hagberg H, Lökk J. 2001. An education programme for individuals with Parkinson's disease. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 15(4):311-317.
- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings J. 1996. The occurrence of depression in Parkinson's disease - a community-based study. *Archives of Neurology* 53(2):175-179.
- Thenganatt M, Jankovic J. 2014. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurology* 71(4):499-504.
- Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. 2015. Comparative Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in Older Adults: A Network Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 63(5):1002-1009.
- Trenkwalder C, Wittchen H-U. 1999. *Parkinson-Die Krankheit verstehen und bewältigen*. München: Mosaik-Verlag.
- Troeung L, Egan SJ, Gasson N. 2013. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* 8(11):e79510.
- Troeung L, Egan SJ, Gasson N. 2014. A waitlist-controlled trial of group cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *BMC Psychiatry* 14:19, doi: 10.1186/1471-244X-14-19.
- Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, Hauser J, Dernovsek MZ, Souery D, Bajs M and others. 2011. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychological Medicine*:1-14.
- Van Den Eeden SK. 2003. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology* 157:1015-1022.
- van der Hoek TC, Bus BA, Matui P, van der Marck MA, Esselink RA, Tendolkar I. 2011. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender. *J Neurol Sci* 310(1-2):220-4.

- van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. 2010. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: A systematic review. *Movement Disorders* 25(8):969-978.
- Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco A. 2011. Apathy, but Not Depression, Reflects Inefficient Cognitive Strategies in Parkinson's Disease. *PLoS ONE* 6(3):e17846.
- Veazey C, Cook KF, Stanley M, Lai EC, Kunik ME. 2009. Telephone-administered cognitive behavioral therapy: a case study of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Clin Psychol Med Settings* 16(3):243-53.
- Voon V, Fox SH. 2007. Medication-Related Impulse Control and Repetitive Behaviors in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 64(8):1089-1096.
- Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. 2007. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 130(7):1799-1807.
- Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H, Jin H. 2015. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *Journal of Neurology* 262(1):81-90.
- Weightman MJ, Air TM, Baune BT. 2014. A Review of the Role of Social Cognition in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry* 5:179, doi: 10.3389/fpsy.2014.00179.
- Weintraub D, Burn DJ. 2011. Parkinson's disease: The quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement Disorders* 26(6):1022-1031.
- Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS, Nazem S, Ten Have TR and others. 2010. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease (LOE Classification). *Neurology* 75(5):448-455.
- Weintraub D, Moberg P, Duda JE, Katz IR, Stern MB. 2004a. Effect of Psychiatric and Other Nonmotor Symptoms on Disability in Parkinson's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 52(5):784-788.
- Weintraub D, Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. 2003. Recognition and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 16:178-183.
- Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, Duda JE, Stern MB, Mozley D, Katz IR. 2004b. Striatal Dopamine Transporter Imaging Correlates with Anxiety and Depression Symptoms in Parkinson's Disease. *The Journal of Nuclear Medicine* 46(2):227-232.
- Weintraub D, Oehlberg KA, Katz IR, Stern MB. 2006. Test Characteristics of the 15-Item Geriatric Depression Scale and Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson Disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 14(2):169-175.
- Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, Aarsland D, Barone P, Burn D, Chahine LM and others. 2015. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(7):919-927.
- Weintraub D, Xie S, Karlawish J, Siderowf A. 2007. Differences in depression symptoms in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases: evidence from the 15-item Geriatric Depression Scale (GDS-15). *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22(10):1025-1030.
- Wen X, Wo X, Liu J, Li K, Yao L. 2012. Abnormal Baseline Brain Activity in Non-Depressed Parkinson's Disease and Depressed Parkinson's Disease: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *PLoS One* 8(5):e63691.
- Wendorff T, Linnemann M, Lemke MR. 2002. Lokomotion und Depression. *Klinik und Physiologie des Ganges bei Morbus Parkinson und affektiven Störungen. Fortschr Neurol Psychiat* 70:289-296.
- Wermuth L, Sorensen PS, Timm S, Christensen B, Utzon NP, Boas J, Dupont E, Hansen E, Magnussen I, Mikkelsen B and others. 1998. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. A placebo-controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry* 52(2):163-169.

- Whitworth SR, Loftus AM, Skinner TC, Gasson N, Barker RA, Bucks RS, Thomas MG. 2013. Personality Affects Aspects of Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease via Psychological Coping Strategies. *Journal of Parkinson's Disease* 3(1):45-53.
- Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J and others. 2010. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology* 9(6):581-591.
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Chérif AA. 2002. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology* 59:408-413.
- Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T. 1997. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe.
- World Health Organization. 1980. International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease. Geneva: World Health Organization.
- Xie CL, Chen J, Wang XD, Pan JL, Zhou Y, Lin SY, Xue XD, Wang WW. 2015. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neurol Sci* 36(10):1751-1761.
- Yalom ID. 2010. Theorie und Praxis der Gruppentherapie. Ein Lehrbuch. 9. Auflage. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Zhang J-L, Yang J-F, Chan P. 2009. No association between polymorphism of serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease in Chinese. *Neuroscience Letters* 455(3):155-158.
- Zielke M. 1994. Indikation zur stationären Verhaltenstherapie. In: Zielke M, Sturm J, editors. *Handbuch stationäre Verhaltenstherapie*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Ziemssen T, Reichmann H. 2007. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 13(6):323-332.

ANHANG

A: Case Report Forms (CRFs)

A1: CRF Baseline-Visite

A2: CRF Post (T2 und T3)

B: Evaluationsfragebögen

B2: Fragebogen zur Evaluation des gesamten Programms

CB: Fragebogen zur Evaluation der einzelnen Sitzungen 1-9

C: Interventionsmaterialien

C1: 1. Sitzung

C2: 2. Sitzung

C3: 3. Sitzung

C4: 4. Sitzung

C5: 5. Sitzung

C6: 6. Sitzung

C7: 7. Sitzung

C8: 8. Sitzung

C9: 9. Sitzung

D: Ergebnisse intent-to-treat- Stichprobe

D1: Stichprobendeskription ITT erste 2 DG und Gesamt

D2: Vergleich der per-protocol analysierten Stichprobe mit den ausgeschiedenen Patienten

D3: Metrische Outcomemaße

a) Erste 2 DG gemäß Studienprotokoll (VA mit MW)

b) 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten (Koch)

D4: Kategorialer Outcome: Remission, Responder und klinisch relevante Besserung

a) Erste 2 DG gemäß Studienprotokoll

b) 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten

A: Case Report Forms (CRFs)**A1: CRF Baseline-Visite****1. Ein- und Ausschlusskriterien**

→ siehe Hauptdokument 3.3

2. Aufklärung und EinwilligungDatum der Aufklärung: --Datum des schriftlichen Einverständnisses: --Datum der Baseline-Visite: --**3. Demografische Daten:**Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblichGeburtsjahr: Dauer der Ausbildung: JahreBeginn der PD-Symptomatik: .
MM J J J J

Wohnsituation: ☐ allein lebend
☐ mit Partner (oder einer anderen Person) zusammen lebend
☐ mit 2-3 weiteren Personen zusammen lebend
☐ mit 4 oder mehr weiteren Personen zusammen lebend

Berufliche Situation: ☐ berufstätig
☐ berentet / Vorruhestand
☐ arbeitslos

Weitere chronische körperliche Erkrankungen: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche: _____

4. Testung Baseline-Visite:

4.1. Kognition:

Kognitive Gruppe lt. DEMPARK-Baseline-Messung:

- ☐ keine kognitiven Beeinträchtigungen
☐ Mild Cognitive Impairment (MCI), Spezifizierung: _____

☐ keine Teilnahme in DEMPARK-Studie erfolgt

- PANDA (Kalbe, et al., 2008)
- MMSE (Folstein and Folstein, 1990)

4.2. Anamnese psychischer Symptome

- MADRS (Montgomery and Asberg, 1979)

Dauer der aktuellen depressiven Symptomatik? ☐ Monate

Subjektiver Verlauf ☐ Besserung über die Zeit
☐ Verschlechterung über die Zeit
☐ Stagnation
☐ phasenweiser Verlauf
☐ anders, bitte spezifizieren: _____

Aktuell antidepressive medikamentöse Therapie ☐ ja ☐ nein

Präparat: _____, Dosierung: _____

Diagnose einer depressiven Störung in der Vorgeschichte: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja,

- welche? _____
- Durch wen? _____
- Wann? _____
- Behandlung erfolgt? ☐ ja ☐ nein
 - Dauer _____
 - Art _____
 - _____

Selbstberichtete psychische Probleme in der Vorgeschichte: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja,

- welche? _____
- Wann? _____

Psychische Erkrankungen in der Familie: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja,

- welche? _____
- Verwandtschaftsgrad? _____
- welche? _____
- Verwandtschaftsgrad? _____

Aktuell Halluzinationen: ☐ ja ☐ nein

Aktuell sonstige psychische Symptome: ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? _____

4.3. Fragebögen

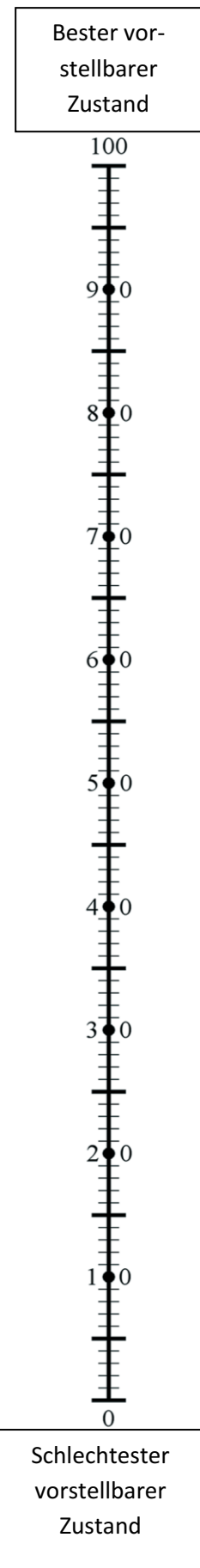
- GDS-15 (Sheikh and Yesavage, 1986)
- PDQ-8 (Jenkinson and Fitzpatrick, 2007)
- BELA (Macht and Ellgring, 2003)

- VAS zum psychischen Befinden:

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder schlecht Ihr psychisches Wohlbefinden und ihr körperlichen Gesundheitszustand ist und wie gut Sie Ihre alltäglich Aktivitäten bewältigen können, haben wir drei Skalen gezeichnet. Diese sind ähnlich einem Thermometer.

Wir bitten Sie, auf dieser ersten Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach **Ihr psychisches Wohlbefinden** heute ist.

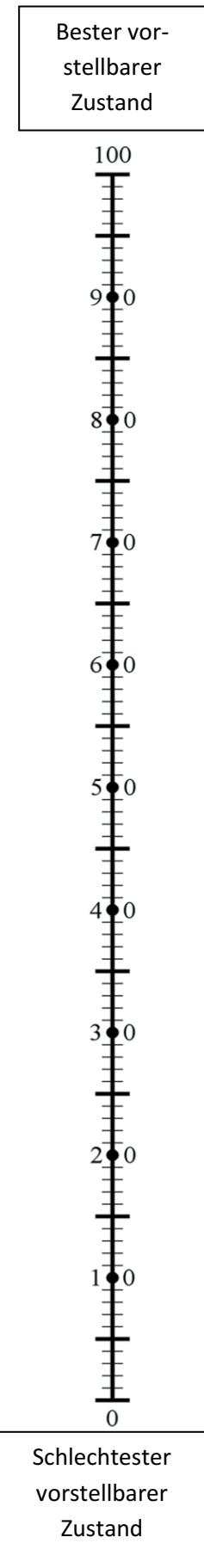
100 stellt das bestmögliche psychische Wohlbefinden dar, 0 das schlechtmöglichste.



- VAS zum somatischen Gesundheitszustand:

Wir bitten Sie, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach **Ihr körperlicher Gesundheitszustand** heute ist.

100 stellt den bestmöglichen Gesundheitszustand dar, 0 den schlechtmöglichen.



- VAS zu den Aktivitäten des täglichen Lebens:

Wir bitten Sie, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Sie Ihrer Ansicht nach aktuell **Ihre alltäglichen Aktivitäten** wie Körperpflege, Anziehen und Haushalt bewältigen können.

Bitte machen Sie ein Kreuz auf der Skala. Die folgenden Aussagen können Ihnen dabei helfen:

| | |
|---|------|
| Ich bemerke keinerlei Schwierigkeiten. Ich kann alles ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Ich bin im Alltag völlig unabhängig. | 100% |
| Ich beginne, Schwierigkeiten zu bemerken. Ich bemerke eine leichte Verlangsamung, einige Schwierigkeiten oder Behinderung. Manches kann bei mir doppelt so lange dauern. Ich bin im Alltag völlig unabhängig. | 90% |
| Ich bemerke Schwierigkeiten und Verlangsamung. Bei den meisten Dingen habe ich keine Probleme, aber ich brauche doppelt so lange. Ich bin im Alltag völlig unabhängig. | 80% |
| Ich habe mehr Schwierigkeiten bei einigen Dingen. Bei manchen brauche ich 3- oder 4-mal so lange. Ich verbringe den größten Teil des Tages mit Alltagsverrichtungen. Ich bin im Alltag unabhängig. | 70% |
| Ich bin teilweise von anderen abhängig. Die meisten Dinge kann ich allein tun, aber sehr langsam und mit großer Anstrengung. Fehler treten auf und einiges ist unmöglich. | 60% |
| Ich bin von anderen stärker abhängig. Bei der Hälfte der Dinge brauche ich Hilfe. Ich bin langsamer und mit allem habe ich Schwierigkeiten. | 50% |
| Ich bin sehr von anderen abhängig. Ich kann bei allem helfen, aber wenig allein tun | 40% |
| Ich brauche sehr viel Hilfe. Mit Anstrengung kann ich ab und zu einige wenige Dinge allein ausführen oder beginnen. | 30% |
| Ich kann nichts allein tun, aber bei einigen Dingen etwas helfen. Ich bin stark invalide. | 20% |
| Ich bin bei allem völlig von anderen abhängig und hilflos. Ich bin vollständig invalide. | 10% |
| Körperfunktionen wie Schlucken, Blasen- und Darmfunktion sind gestört. Ich bin vollständig invalide und Bettlägerig. | 0% |



4.4. motorische Untersuchung

4.4.1. H&Y- Stufe (Hoehn and Yahr, 1967)

4.4.2. UPDRS I – IV (Fahn, 1987)

4.5. S&E-ADL-Skala (Schwab and England, 1969)

Hat der Patient alle Untersuchungen komplett beendet?

☐ ja ☐ nein

Wenn nicht, wann hat der Patient die Studie beendet?:

...

Aus welchem Grund wurde die Studie vorzeitig abgebrochen?

- ☐ Ein- / Ausschlusskriterien nicht erfüllt (bitte unten näher erklären)
- ☐ Abbruch aufgrund eines Verstoßes gegen das Studienprotokoll (bitte unten näher erklären)
- ☐ Vorzeitiger Abbruch durch den Prüfarzt (bitte unten näher erklären)
- ☐ Follow-up Verlust
- ☐ Patient hat seine Einwilligung zurückgezogen.
- ☐ Patient ist verstorben.

Wenn der Patient nicht weiter an der Studie teilnehmen möchte:

- ☐ Die Daten dürfen pseudonymisiert ausgewertet werden.
- ☐ Die Daten müssen gelöscht werden.

Gegebenenfalls nähere Erklärung für den vorzeitigen Abbruch:

A2: CRF Post (T2 und T3)**1. psychische Symptome:**

Subjektiver Verlauf seit
Beginn der Studie:

- ☐ Besserung über die Zeit
- ☐ Verschlechterung über die Zeit
- ☐ Stagnation
- ☐ phasenweiser Verlauf
- ☐ anders, bitte spezifizieren: _____

Sonstige psychische Symptome neu aufgetreten?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? _____

- Zusätzlich wurden MADRS, GDS, PDQ8 und VAS durch die Patienten ausgefüllt und H&Y-Stufe, UPDRS und S&E-Skala vom Untersucher durchgeführt.
- Der BELA kam in einer um veränderungssensitive Items ergänzten Form zum Einsatz (Macht and Ellgring, 2003)

B: Evaluationsfragebögen

B1: Fragebogen zur Evaluation der einzelnen Sitzungen 1-9

Was sind die wesentlichen Inhalte der heutigen Sitzung für Sie?

Welche der heutigen Informationen und Übungen können Sie eventuell für sich nutzen?

Wie gut konnten Sie sich auf die Darstellungen und Übungen konzentrieren?

- ☐ sehr gut
- ☐ geht so
- ☐ schlecht

Wie anschaulich und verständlich fanden Sie die Darstellungen?

- ☐ sehr anschaulich und gut verständlich
- ☐ einigermaßen anschaulich und verständlich
- ☐ nicht so anschaulich und verständlich
- ☐ überhaupt nicht anschaulich und verständlich

Wie beurteilen Sie die Informationsmenge?

- ☐ zu wenige Informationen
- ☐ genau richtig
- ☐ zu viele Informationen

Als wie hilfreich haben Sie die heutige Sitzung erlebt?

- ☐ sehr hilfreich
- ☐ hilfreich
- ☐ nicht sehr hilfreich
- ☐ überhaupt nicht hilfreich

B2: Fragebogen zur Evaluation des gesamten Programms**Als wie hilfreich haben Sie das Gruppenprogramm erlebt?**

- ☐ sehr hilfreich
- ☐ hilfreich
- ☐ nicht sehr hilfreich
- ☐ überhaupt nicht hilfreich

Wie gut fühlen Sie sich informiert?

- ☐ sehr gut
- ☐ gut
- ☐ nicht sehr gut
- ☐ schlecht

Wie anschaulich und verständlich fanden Sie die Darstellungen?

- ☐ sehr anschaulich und gut verständlich
- ☐ einigermaßen anschaulich und verständlich
- ☐ nicht so anschaulich und verständlich
- ☐ überhaupt nicht anschaulich und verständlich

Wie beurteilen Sie die Informationsmenge?

- ☐ zu wenige Informationen
- ☐ genau richtig
- ☐ zu viele Informationen

Was hat Ihnen besonders gefallen? (Organisatorisches, Leitung, Aufbau)

Was hat Ihnen nicht gefallen? (Organisatorisches, Leitung, Aufbau)

Welche Themen, die besprochen wurden, waren besonders hilfreich für Sie?

Welche Themen, die besprochen wurden, waren weniger hilfreich für Sie?

Konnten Sie Ihr gewonnenes Wissen bereits im alltäglichen Leben nutzen?

☐ Ja, fast alles. Was hat sich besonders für Sie bewährt?

☐ Einiges. Was hat sich besonders für Sie bewährt?

☐ eher weniger

☐ überhaupt nicht

Was halten Sie von der Anzahl der Treffen?

☐ zu wenige

☐ genau richtig

☐ zu viele

Was halten Sie von der Häufigkeit (Frequenz) der Treffen?

☐ zu selten

☐ genau richtig

☐ zu häufig

Welche Verbesserungsvorschläge haben Sie?

VIELEN DANK!

Anhang C: Interventionsmaterialien (Quellen siehe Hauptdokument Kapitel 3)

C1: 1. Sitzung

Ziele des Programms

- Wissen vermitteln
- Fertigkeiten erlernen,

- mit schlechter Stimmung
- negativen Gedanken und Grübeln oder
- schwierigen sozialen Situationen
umzugehen

- Erfahrungsaustausch untereinander
- Selbstbestimmtheit/ -kontrolle erhöhen
- Zuversicht wecken
- Lebensqualität verbessern

Häufigkeit depressiver Symptome bei der Parkinson-Erkrankung

Depression/Depressive Störungen

- generell bei bis zu 20 % aller Menschen in der Lebenszeit
- Krankheit, die mit Beeinträchtigungen und Leiden einhergeht
- Bestimmte Anzahl von Symptomen über bestimmten Zeitraum
- Diagnostik bei MP durch Überschneidung der Symptome erschwert

Depressive Symptome

- einige, typischerweise bei Depression auftretende Symptome vorhanden
- keine Aussage über krank/gesund
- Beeinträchtigung/Leiden unterschiedlich stark ausgeprägt
- Risiko, dass sich Depression entwickelt erhöht

Schätzung bei der Parkinson-Erkrankung:

~20% Diagnose Depression, insgesamt ~ 35% depressive Symptomatik

Überblick über das Programm

| Sitzung | Inhalte |
|---------|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Vorstellungsrunde und allgemeine Informationen • Zusammenhang von Depressivität und Parkinson • Häufigkeit, Entstehung, Symptome von Depressivität/ Depression |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhänge zwischen den Bereichen Denken, Fühlen und Handeln • Ansatzpunkt Handeln: die Bedeutung angenehmer Aktivitäten |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Angenehme Aktivitäten planen unter Berücksichtigung von Pflichten, Tagesschwankungen der Beweglichkeit und Müdigkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ Erstellung eines Wochenplanes |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Ansatzpunkt Denken: die Wirkung negativer Gedanken auf die Stimmung <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Bedeutung von Selbstbeobachtung |
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> • Gedanken verändern lernen I : <ul style="list-style-type: none"> ○ neutrale oder positive Neubewertung belastender Situationen |
| 6 | <ul style="list-style-type: none"> • Gedanken verändern lernen II: <ul style="list-style-type: none"> ○ negative Gedanken kontrollieren lernen |
| 7 | <ul style="list-style-type: none"> • Soziale Kompetenz: Was ist das? • Probleme bei der krankheitsbezogenen Kommunikation |
| 8 | <ul style="list-style-type: none"> • Übung sozial kompetenten Verhaltens in schwierigen Situationen <ul style="list-style-type: none"> ○ z. B. Gefühle ausdrücken, Bedürfnisse äußern |
| 9 | <ul style="list-style-type: none"> • Wiederholung der wesentlichen Inhalte • Ausblick und Verabschiedung |

In jeder Sitzung werden Ihnen zum einen einige **Informationen** vermittelt bzw. mit Ihnen erarbeitet.

Zum anderen werden wir das vermittelte Wissen in **Übungen** anwenden.

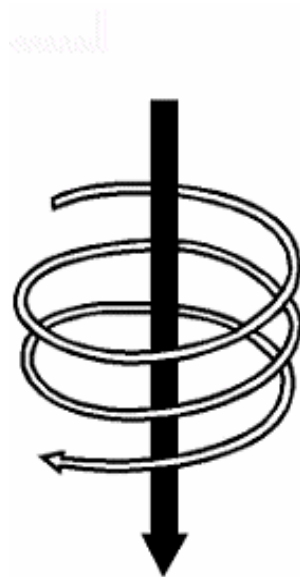
Am Ende jeder Sitzung erläutern wir Ihnen zudem einige Übungen und Selbstbeobachtungstechniken, die Sie **zu Hause anwenden** können. Diese werden dann in der jeweils nächsten Sitzung noch einmal besprochen.

1. die negative Spirale ins Schneckenhaus

1. Sie fühlen sich niedergeschlagen und haben keine Lust, etwas zu tun

3. Ihre Stimmung wird schlechter, Sie tun nur noch Ihre Gedanken kreisen um Probleme

5. Ihre Stimmung ist auf dem Nullpunkt, Ihnen ist alles zu viel und Sie können nicht aufhören zu Grübeln



2. Sie ziehen sich zurück, Sie haben im Alltag keine positiven Erlebnisse

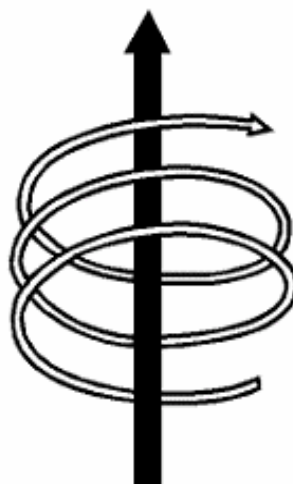
4. Sie haben überhaupt nichts mehr, an dem Sie sich freuen können

2. die positive Spirale

5. Ihre Stimmung wird immer besser, Sie planen weitere schöne Dinge

3. Sie freuen sich über Ihren Erfolg und Ihre Laune wird besser, Sie denken etwas positiver

1. Ihre Stimmung ist auf dem Nullpunkt, Ihnen ist alles zu viel und Sie grübeln



4. Heute tun Sie außer Ihren Pflichten noch etwas, was Ihnen Spaß macht

2. Sie raffen sich auf und machen etwas, was Sie schon lange tun wollten

C2: 2. Sitzung

Bitte beantworten Sie für sich folgende Fragen. Sie sind beim Planen angenehmer Aktivitäten sehr hilfreich.

Welche Aktivitäten bereiten mir Freude (sind „Quellen des Wohlbefindens“)?

Welche „kleinen Dinge im Leben“ bereiten mir Freude (Vogelzwitschern, Sonnenaufgang, schlafen, essen, Blumen, kuscheln,...)?

Wofür interessiere ich mich?

Welche Aktivitäten haben mir früher Spaß gemacht? Wofür habe ich mich interessiert? Was davon möchte und kann ich wieder aufgreifen?

Welche Fähigkeiten habe ich, die ich einsetzen kann (zuhören / Ratschläge geben, malen, singen, Witze erzählen, backen,...)?

Wofür bin ich dankbar? Was möchte ich in meinem Leben NICHT verändern?

An welche Ereignisse erinnere ich mich besonders gerne?

Welche Menschen sind mir wichtig / tun mir gut? Mit wem verbringe ich gerne Zeit? Mit wem würde ich gerne mehr Zeit verbringen?

Was tun Freunde oder Bekannte in ihrer Freizeit?

Was würde ich gerne mit meiner Familie/ meinem Partner zusammen machen?

An welchen Orten fühle ich mich besonders wohl? Wo komme ich zur Ruhe?

Wo wollte ich schon immer mal wieder hin?

| Hier sehen Sie eine Liste vieler möglicher angenehmer Tätigkeiten zur Ideensammlung. Lesen Sie sich diese sorgfältig durch und kreuzen sie diejenigen an, die Ihnen attraktiv und machbar erscheinen. | |
|--|--|
| Ein angeregtes Gespräch führen | |
| Sich ausgiebig körperlich pflegen und hübsch machen | |
| Eine Aufgabe zu Ende bringen, eine Arbeit gut ausführen | |
| Eine neue Bekanntschaft schließen | |
| eine alte Bekanntschaft wieder aktivieren (anrufen, verabreden) | |
| Sport treiben | |
| Sich etwas schönes kaufen | |
| Singen, Musik machen | |
| Kulturelle Veranstaltungen besuchen (Ausstellung, Museum, Theater, Kino, Konzert) | |
| Einen Ausflug machen | |
| Jemandem helfen | |
| Spiele machen | |
| Ausgehen (Kneipe, Restaurant, Café) | |
| Zärtlich sein, schmusen, küssen | |
| Lesen | |
| Ein Hobby pflegen (Basteln, Handarbeit, Malen,...) | |
| Jemandem die Meinung sagen, freimütig und offen sprechen | |
| Mit Tieren umgehen | |
| Kochen oder Backen | |
| (Enkel-)Kinder um sich haben | |
| Sich einfach Zeit nehmen, ausruhen, gemütlich sitzen (in der Sonne, am Kamin) | |
| Gut essen | |
| Eine Stadtrundfahrt machen | |
| Eine unangenehme Forderung abschlagen, nein-sagen | |
| Brief oder Gedicht schreiben | |
| Jemanden loben, sagen, dass man ihn mag/liebt | |
| Herumalbern | |
| Jemandem etwas erklären | |
| Baden oder duschen | |
| Spazieren gehen | |
| Freunde einladen | |
| Etwas gutes kochen | |
| Natur, frische Luft atmen, schöne Landschaft betrachten | |
| Jemanden unterhalten (Witze, Geschichten, Fähigkeiten) | |
| Gute Musik hören | |

| | |
|---|--|
| Sich auf etwas in der Zukunft freuen | |
| Sich entspannen | |
| Bemerken, dass man gemocht wird | |
| An Menschen denken, die man mag | |
| In den Zoo/Botanischen Garten gehen | |
| Ins Thermalbad/Sauna gehen | |
| Auf den Flohmarkt gehen | |
| Boccia/Boule/Golf spielen | |
| Briefmarken/Münzen sammeln | |
| Die Wohnung schön dekorieren | |
| Ein Möbelstück aufarbeiten | |
| Fotografieren/Filmen | |
| Fotos/Dias/Filme anschauen | |
| Einen Kurs an der Volkshochschule besuchen | |
| Am Auto herumbasteln | |
| Mit dem Auto spazieren fahren | |
| Ein Feuer anzünden und beobachten | |
| Den Himmel/die Wolken/den Sonnenuntergang/die Sterne beobachten | |
| Den Geräuschen der Natur/von Tieren lauschen | |
| In die Kirche gehen | |
| Sich über Philosophie/Naturwissenschaft/Religion/Politik/Sport unterhalten | |
| Lebensmittel einmachen | |
| Grillen | |
| Ein Picknick machen | |
| Zum Friseur/Kosmetik gehen | |
| Massiert werden | |
| Jemandem helfen, einen Rat geben | |
| Jemandem eins auswischen | |
| Über jemanden lästern | |
| Sich in einem gemeinnützigen Verein engagieren | |
| Mit dem Partner zusammen Zeit verbringen | |
| Einen Erfolg feiern | |
| Einen Wochenendausflug machen | |
| Ein persönliches Problem lösen | |
| Kindern beim spielen zusehen | |
| Leute beobachten | |
| (Zimmer-) Pflanzen pflegen | |
| Angenehme Düfte genießen (Duftkerzen und- Öle, Räucherstäbchen, Lavendelkissen) | |

| | |
|---|--|
| Sich selbst Blumen kaufen | |
| Etwas sortieren/ausmisten | |
| Jemanden anlächeln | |
| Sich einen guten Tee/Kaffee kochen | |
| Jemandem etwas schenken | |
| Mit jemandem über seine Probleme reden | |
| Über persönliche Erfolge nachdenken | |
| Rätsel lösen | |
| Zu einer Sportveranstaltung gehen (Fußball, Pferderennen,...) | |
| Für einen guten Zweck spenden | |
| Etwas spielen | |
| In die Bibliothek gehen | |
| Etwas reparieren | |
| Zu Vorträgen/Diskussionsrunden/Auktionen gehen | |
| Mit der Bahn/S-Bahn einfach so herum fahren | |
| Mit Freunden/dem Partner in Erinnerungen schwelgen | |
| Nichts tun | |
| Am Computer arbeiten (z.B. Bilder bearbeiten) | |
| Zur Physiotherapie gehen | |
| ... | |
| | |
| | |
| | |

Wieso ist es für Menschen mit der Parkinson-Erkrankung besonders wichtig, angenehme Aktivitäten zu planen?

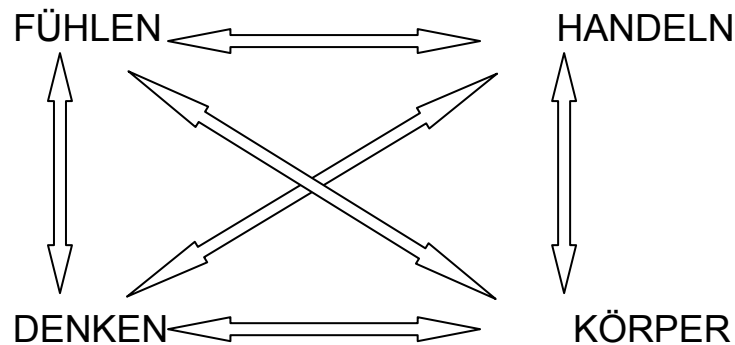
Auf Grund der Parkinson-Symptome können einige bisherige Lieblings-Aktivitäten nicht mehr ausgeübt werden. Somit müssen Sie sich neue Aktivitäten erschließen und gezielt planen.

Menschen mit Parkinson erleben manchmal das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren, immer passiver zu werden oder einsam zu werden. Die bewusste Planung angenehmer Aktivitäten kann dem entgegen wirken.

Einige Patienten mit Parkinson überfordern sich oft, weil sie gerne „mehr leisten“ möchten. Dies kann frustrierend sein. Die Schwankungen der Beweglichkeit können zudem dazu führen, dass bestimmte Aktivitäten zu bestimmte Zeiten zu Überforderung führen, die jedoch zu einem anderen Zeitpunkt gut ausgeführt werden können. Gute Planung der Aktivitäten und ein Plan B „in der Tasche“ können dem begegnen. Das Ziel ist, aktiv zu sein und Schönes zu erleben, ohne sich zu überfordern.

Für die meisten Erwachsenen ist es nicht selbstverständlich, angenehme Aktivitäten einfach um ihrer Selbst Willen auszuführen – wir müssen dies erst wieder lernen und regelmäßig üben!

Am seelischen Befinden sind 4 Bereiche unseres Erlebens beteiligt:



Diese 4 Bereiche sind eng miteinander verknüpft (Beispiele):

Negative Gedanken bringen eine schlechte Stimmung, Antriebsprobleme bzw. Rückzug und körperlichen Unwohlsein mit sich

Positive Gedanken bringen eine gute Stimmung und Antrieb zu (angenehmen) Aktivitäten mit sich

Unangenehme Aktivitäten bringen eine schlechte Stimmung und negative Gedanken mit sich

Angenehme Aktivitäten bringen eine gute Stimmung, positive Gedanken und körperliches Wohlbefinden mit sich

Schlechte Stimmung können mit negativen Gedanken und Antriebsproblemen bzw. Rückzug und körperlichem Unwohlsein verbunden sein

Gute Stimmung/positive Gefühle sind mit positiven Gedanken und Antrieb zu (angenehmen) Aktivitäten verbunden

Ansatzpunkte zur positiven Beeinflussung:

1. Handeln – am leichtesten direkt zu beeinflussen

- Angenehme Aktivitäten Planen (heutige, 2. bis 4. Sitzung)
- Soziale Kontakte aufnehmen/pflegen (7. und 8. Sitzung)

2. Denken (4. bis 6. Sitzung)

- Negative Gedanken kontrollieren lernen
- Positive / neutrale Neubewertung von Situationen, konstruktives Denken

3. Stimmung und Körper– am schwersten direkt zu beeinflussen

- Entspannungsverfahren
- Medikamente
- + Indirekt beeinflussbar über Handeln und Denken

C3: 3. Sitzung

Übersicht Entspannungsverfahren

Warum kann Entspannung wichtig sein bei der Parkinson-Erkrankung?

- Parkinson-Patienten leiden in vielen Situationen unter Stress, z. B. weil vieles langsamer geht und sie sich in der Öffentlichkeit von anderen beobachtet fühlen
- Stress verstärkt die Symptome oft
- Ruhephasen zur Erholung, Schutz vor Überforderung durch zu viel Aktivität
- In Phasen schlechter Beweglichkeit dennoch etwas Angenehmes tun

Was ist „Entspannung“?

„Konglomerat von Zuständen mit positiver Erlebnisqualität.“

→ Entspannung findet auf mehreren Ebenen statt:

- Körperlich = Muskelspannung, Herzschlag und Atmung, Verdauung
- Verhalten = Aktivität, Reaktionen
- Gedanken
- Emotionen und psychisches Befinden – Beruhigung, Lösung, Wohlbefinden

Allgemeines Vorgehen für die gezielte Anwendung von Entspannung:

1. Erlernen der Entspannungstechnik unter Anleitung
2. regelmäßiges Üben zu Hause
3. Anwendung in belastenden Situationen

Einige Verfahren im kurzen Überblick:

1. PMR (progressive Muskelrelaxation – progressiv=fortschreitend, Relaxation=Entspannung)

- Grundidee: zentralnervöse (geistige und psychische) Prozesse und periphere, muskuläre Anspannung beeinflussen sich gegenseitig
- → Wechselnde Anspannung und Entspannung verschiedener Muskelgruppen
- Ziel ist die Wahrnehmung des Zustandes von An- und Entspannung und zu lernen, Entspannung schnell selbst herzustellen
- z. B. „Ich balle die linke Hand zur Faust...und halte die Anspannung (5 Sekunden)... und ich lasse die Hand wieder locker, ganz locker, und konzentriere mich auf das Gefühl der Entspannung in der Hand und den Unterschied zur Anspannung vorher (15 Sekunden).. die Hand ist jetzt ganz entspannt“ ...
- Positive Effekte bei vielen Erkrankungen (Angsterkrankungen, Schmerzen, Bluthochdruck) nachgewiesen
- Problematisch für Patienten, die zu Muskelkrämpfen neigen

2. AT (Autogenes Training)

- Selbstbeeinflussung („Autosuggestion“), mit dem Ziel, Entspannungszustand selbst herzustellen
- Konzentration auf den Körper und Versuch, bestimmte Vorgänge zu beeinflussen
 - Schwereübung, z. B. „Mein Arm ist ganz schwer. Ganz schwer.“
 - Wärmeübung, z. B. „Mein Arm wird ganz warm“
 - Atemübung „Mein Atem ist ganz ruhig“
 - Bauchübung „Mein Bauch ist angenehm warm“
 - Herzübung „Mein Herz schlägt ganz ruhig“
 - Stirnübung „Mein Kopf ist ganz leicht. Meine Stirn ist angenehm kühl“
- Positive Effekte bei Stress und vielen körperlichen Erkrankungen, fraglich bei Depression, da weiterer Rückzug, Gedankenkreisen und Verschlechterung möglich

3. Hypnose

- Therapeut löst durch bestimmte Formeln tiefen geistigen und körperlichen Entspannungszustand aus
- Nicht jeder Mensch kann hypnotisiert werden
- Herbeiführung des Entspannungszustandes bleibt abhängig vom Therapeuten

4. Phantasie Reisen

- Ausführliche Vorstellung eines schönen (realen oder vorgestellten) Ortes oder
- Vorstellung einer „Reise“, z. B. Flug über die Wolken, Schiffsfahrt, Spaziergang über eine Wiese, Wanderung in den Bergen
- Konzentration auf alle Sinnesmodalitäten:
 - Wie sieht dieser Ort aus?
 - Sie riechen die Blumen / die salzige Luft
 - ...schmecken die süße Limonade
 - ...hören die Vögel zwitschern / den Wind pfeifen
 - ...spüren die Sonne /den milden Wind auf der Haut / das nasse Gras unter ihren Füßen
- subjektiv sehr angenehm, Wirksamkeit kaum erforscht
- kann depressiven Menschen sehr schwer fallen (v. a. wenn keine Vorgabe durch andere Person oder Tonträger), Wehmut oder Trauer wecken

5. Meditation / Beten

6. Biofeedback (Rückmeldung körperlicher Vorgänge)

- Geräte melden körperliche Vorgänge zurück, z. B. Muskelspannung, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Darmtätigkeit
- Patient lernt, wie er diese Vorgänge beeinflussen kann

Fazit

- Mit etwas Übung kann mit jeder Technik zunehmend schnell ein Entspannungszustand hergestellt werden, auch in stressigen Situationen
- Nicht jeder kann jede Technik erlernen - Welche Technik für wen am besten geeignet ist, lässt sich nur ausprobieren
- Regelmäßiges Üben nötig!
- Nachgewiesen ist vor allem, dass das **subjektive Befinden** durch Entspannung bei Parkinson verbessert werden kann
- Ob auch **objektive Maße, z. B. die Muskelspannung** und der Tremor reduziert werden können, ist unsicher. In einigen Studien zeigen die Ergebnisse jedoch in diese Richtung
- Vor allem Patienten, deren **Symptome sich bei Stress stark verschlimmern**, können Entspannungsverfahren helfen
- **Nebenwirkungen** sind möglich, z. B. Müdigkeit, Konzentrationsprobleme, niedrige Muskelspannung, Blutdrucksenkung !

► **tun Sie (nur), was gut tut!**

Wie und wo kann man Entspannung erlernen?

- Kurse über die Krankenkasse, Volkshochschule
- Psychotherapeuten
- CDs im Handel
- **Lassen sie sich vorher beraten!**

Literatur: Stiewe, G. (2010). *Entspannung bei M. Parkinson*. GRIN-Verlag.

CD: Ellgring, H., Oertel, W. (1994). *Entspannung für Parkinson-Patienten*.

Wie wir erarbeitet haben, ist die Planung individuell angenehmer Aktivitäten ein wichtiger Schritt, um niedergeschlagener Stimmung und Belastungserleben zu begegnen und ihm vorzubeugen! Mit ihrer Hilfe können auch belastende Gedanken reduziert werden, soziale Kontakte gepflegt und Passivität vermieden werden.

Was ist bei der Planung angenehmer Aktivitäten wichtig?

Berücksichtigung von Pflichten

- Alle unangenehmen Aktivitäten hinterfragen – Müssen sie wirklich sein? Ist dies wirklich wichtig für mich? (z. B. jede Woche Fenster putzen)
- Gleichgewicht unangenehme – angenehme Aktivitäten

→ sich selbst belohnen für die Erledigung von (unangenehmen) Pflichten

Berücksichtigung von Tagesschwankungen der Beweglichkeit und der Müdigkeit

- Ruhepausen einplanen
- Ruhepausen, passive Momente in Phasen schlechter Beweglichkeit
- Aktivität in Phasen besserer Beweglichkeit

Sorgfältige Auswahl angenehmer Aktivitäten

- Sich etwas vornehmen, was einem wirklich gut tut bzw. angenehm ist
- Überforderung vermeiden – erreichbare Ziele setzen heißt Enttäuschungen vorbeugen – aber auch keine Unterforderung / Passivität

Gelassenheit

- Sich nicht unter Druck setzen, dass es SOFORT schön werden MUSS
- Auch genießen will gelernt sein – lassen Sie sich Zeit
- nicht zu viel auf einmal, „Freizeit-Stress“ vermeiden
- Keine Vorwürfe, wenn es nicht klappt – dann beim nächsten mal! Woran hat es gelegen, kann ich das ändern?

konkret, aber auch flexibel planen

- Konkrete Ziele/ Pläne, wann was?
- Alternativen haben, Schwierigkeiten vorausahnen und Pläne zur Beseitigung – ein guter Plan zeichnet sich dadurch aus, das man ihn einhalten kann!

Am besten vorbeugend etwas tun – Aktivitäten längerfristig aufrechterhalten, damit positive Effekte bestehen bleiben, nicht erst, wenn man einen „Hänger“ hat

► ***Tun Sie, was gut tut! Die meisten Menschen achten zu wenig auf sich.***

► ***Konzentrieren Sie sich dabei voll und ganz auf das, was Sie gerade tun und was Sie wahrnehmen!***

► ***Das ist nicht banal, es erscheint nur auf den ersten Blick so ☺***

Wochenplan zur Dokumentation und Planung von Aktivitäten und Stimmung

| | Dienstag | | Mittwoch | | Donnerstag | | Freitag | | Samstag | | Sonntag | | Montag | |
|-------------------|-----------------|----|-----------------|----|-------------------|----|----------------|----|----------------|----|----------------|----|---------------|----|
| Uhrzeit | Tätigkeit | S. | Tätigkeit | S. | Tätigkeit | S. | Tätigkeit | S. | Tätigkeit | S. | Tätigkeit | S. | Tätigkeit | S. |
| 7-8 | | | | | | | | | | | | | | |
| 8-9 | | | | | | | | | | | | | | |
| 9-10 | | | | | | | | | | | | | | |
| 10-11 | | | | | | | | | | | | | | |
| 11-12 | | | | | | | | | | | | | | |
| 12-13 | | | | | | | | | | | | | | |
| 13-14 | | | | | | | | | | | | | | |
| 14-15 | | | | | | | | | | | | | | |
| 15-16 | | | | | | | | | | | | | | |
| 16-17 | | | | | | | | | | | | | | |
| 17-18 | | | | | | | | | | | | | | |
| 18-19 | | | | | | | | | | | | | | |
| 19-20 | | | | | | | | | | | | | | |
| 20-21 | | | | | | | | | | | | | | |
| 21-22 | | | | | | | | | | | | | | |
| 22-23 | | | | | | | | | | | | | | |
| Stimmg. Gesamt | | | | | | | | | | | | | | |

C4: 4. Sitzung

Protokoll „Meine Gedanken bei schlechter Stimmung“

Beim 4. Treffen haben wir besprochen, in welchem Zusammenhang negative Gedanken mit der Stimmung stehen. Ein erster Schritt zur Auseinandersetzung mit belastenden Gedanken ist deren Erfassung – denn meistens treten sie automatisch und unbewusst auf.

Deshalb sollen Sie sich in der kommenden Woche genau beobachten und negative, belastende bzw. pessimistische Gedanken aufschreiben.

TIP: Wenn Sie besonders schlechte Stimmung haben, ist bestimmt auch ein negativer Gedanke „in der Nähe“ – kommen Sie ihm auf die Spur!

Meine Gedanken bei schlechter Stimmung

Besonders gut wäre es, wenn Ihnen auch einige positive, angenehme Gedanken kommen, die sie niederschreiben können. Dies können Gedanken sein, die Ihnen kommen, wenn sie gerade gut gelaunt sind.

Meine Gedanken bei guter Stimmung

Gedankenexperiment Arztbesuch:

Stellen Sie sich vor, Sie müssen an einem Nachmittag gegen 16 Uhr in die Innenstadt, weil Sie noch einen Arzttermin haben. Da Sie also sowieso in die Stadt müssen, wollen Sie vorher noch schnell etwas einkaufen. Sie laufen zur Bushaltestelle und sehen dort bereits viele Leute warten. Sie denken sich „Oh Gott, sind das viele Menschen!“ Als der Bus endlich – mit 5 min Verspätung – einfährt, stellen Sie fest, dass er total überfüllt ist. Beim Einsteigen wird geschubst und gedrängt. An einen Sitzplatz ist gar nicht zu denken. Sie stöhnen innerlich und denken an Ihre schmerzenden Füße. Während Sie im Bus Halt suchen geht ihnen durch den Kopf „Warum muss ich mir auch immer so einen Tag aussuchen!“ In der Stadt angekommen, genervt von der Busfahrt, wollen Sie jetzt endlich Ihre Besorgungen erledigen. Die Fußgängerzone ist voll mit Menschen, sie schieben sich in Hektik eng aneinander vorbei und Sie denken sich „Alle sind so rücksichtslos!“

Endlich erreichen Sie den Feinkostladen. Sie sehen auf die Uhr und stellen fest, dass Sie nur noch 15 Minuten zum Arzttermin haben. „Ich bin aber auch immer spät dran, schon wieder hab ich schlecht geplant“ geht Ihnen durch den Kopf. Schnell laden Sie die Dinge, die Sie brauchen in Ihren Korb. Jetzt nur noch bezahlen. Als Sie zur Kasse gehen, stehen dort bereits 5 andere Kunden mit vollen Einkaufskörben, auch hinter Ihnen wird die Schlange schnell länger. Als Sie mit bezahlen dran sind denken Sie sich „Jetzt bloß nicht anfangen zu zittern und keine ungeschickten Bewegungen machen. Was guckt die Frau hinter mir denn so? Sie denkt bestimmt sonst was von mir. Die soll sich um ihren Kram scheren.“

Als Sie schließlich den Laden verlassen schlägt die Kirchturmuhre gerade 4 Uhr und Sie wissen, dass Sie zu spät zu Ihrem Arzttermin kommen. Sie denken darüber nach, wie ärgerlich die Schwester an der Anmeldung sein wird und dass Sie bestimmt vor Aufregung ihr Anliegen gar nicht richtig vortragen können werden.

- Wie geht es Ihnen an der Kasse? Wie auf dem Weg in die Arztpraxis? → Gedanken und Bewertungen am **Flipchart** notieren

Schließen Sie noch einmal die Augen und folgen Sie mir zurück in den Laden an die Kasse. Sie ahnen bereits, dass Sie zu spät zu Ihrem Termin kommen werden. Als Sie die anderen wartenden Kunden vor sich erblicken denken Sie sich „Naja, dann komm ich halt etwas zu spät zu dem Termin. Dort warten sicherlich noch andere Patienten. Ich lass mich jetzt nicht verrückt machen, Hektik bringt nichts. Kann jedem mal passieren.“

Als Sie mit bezahlen dran sind und bemerken, dass die Frau hinter Ihnen Sie beobachtet, denken Sie sich „Die ist bestimmt auch in Eile und will schnell dran sein. Ich lass mich davon nicht unter Druck setzen. Sie guckt zwar komisch, weil ich so langsam bin, ich bin mir sicher, sie kennt sich mit Parkinson nicht aus und kann es nicht einordnen. Macht nichts. Ich konzentriere mich auf das, was jetzt zu tun ist.“

Sie verlassen den Laden genau um 4. Sie denken daran, dass Sie bei dem Arzt noch nie pünktlich dran gekommen sind, und dass es bestimmt nichts ausmacht, wenn Sie später kommen, weil noch andere Patienten warten. Sie nehmen sich fest vor, sich nicht aus der Ruhe bringen zu lassen, auch wenn die Schwester unfreundlich ist, und ihr Anliegen genau und sachlich vorzutragen.

- Was ist anders? Wie fühlen Sie sich jetzt?

C5: 5. Sitzung

Konstruktives, positiveres Denken

| Als belastend erlebtes Ereignis/ Situation | Gedanken zu diesem Ereignis | Gefühle |
|--|-------------------------------------|---------|
| | a) negative Gedanken /Bewertungen | |
| | b) positivere Neubewertung | |
| | c) unterstützende Selbstanweisungen | |

Diese Tabelle kann Ihnen helfen, abzuwägen, ob bestimmte Gedanken oder Handlungen hilfreich für Sie sind. Bedanken Sie dazu alle Konsequenzen: resultierende Gedanken über sich selbst, Ihre Gefühle, die Reaktionen Anderer,...

| | |
|---|------------------------------|
| <p align="center">Gedanken zu einer bestimmten Situation ODER Eine Verhaltensweise (z. B. nicht mehr an Familienfeiern teilnehmen, mit jemandem über die Erkrankung sprechen,...) ...</p> | |
| Positive Konsequenzen | Negative Konsequenzen |
| kurzfristig | kurzfristig |
| langfristig | langfristig |
| <p align="center">Fazit? ...</p> | |

Wie kommt Stress zu Stande?

Stress setzt sich aus körperlichen und seelischen Reaktionen zusammen und wird ausgelöst, wenn äußere oder innere Ereignisse als belastend oder bedrohend erlebt werden.

Stress ist auf Dauer ungesund und schadet dem Körper und dem Gemüt.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass sich die Symptome wie Bewegungsverlangsamung und Tremor bei Aufregung und Stress verstärken.

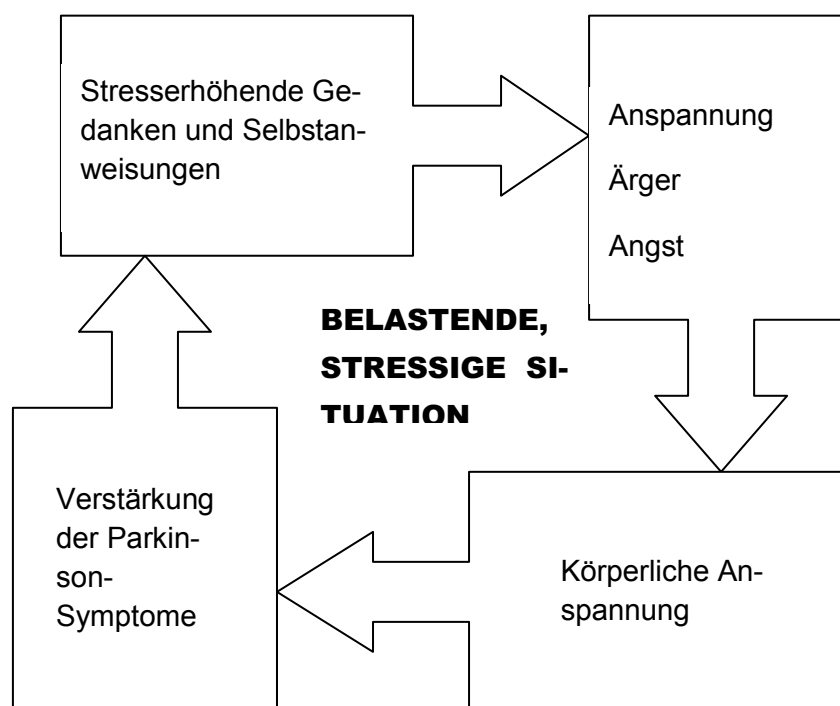
„Stress“ besteht aus mehreren Komponenten, die sich gegenseitig beeinflussen:

1. **Situation/Ereignis:** die äußeren Umstände, unter denen Stress erlebt wird
2. **Gedanken:** Wir versuchen einzuschätzen, wie gut wir mit der Situation klar kommen. Diese Gedanken kommen oft automatisch wie eine Art „inneres Selbstgespräch“.
3. **Reaktion:** - gefühlsmäßig – Anspannung, Ärger, Angst
 - körperlich – Muskelspannung, Zittern, Schweißausbruch

- Verhalten – überhastetes oder verlangsamtes Handeln

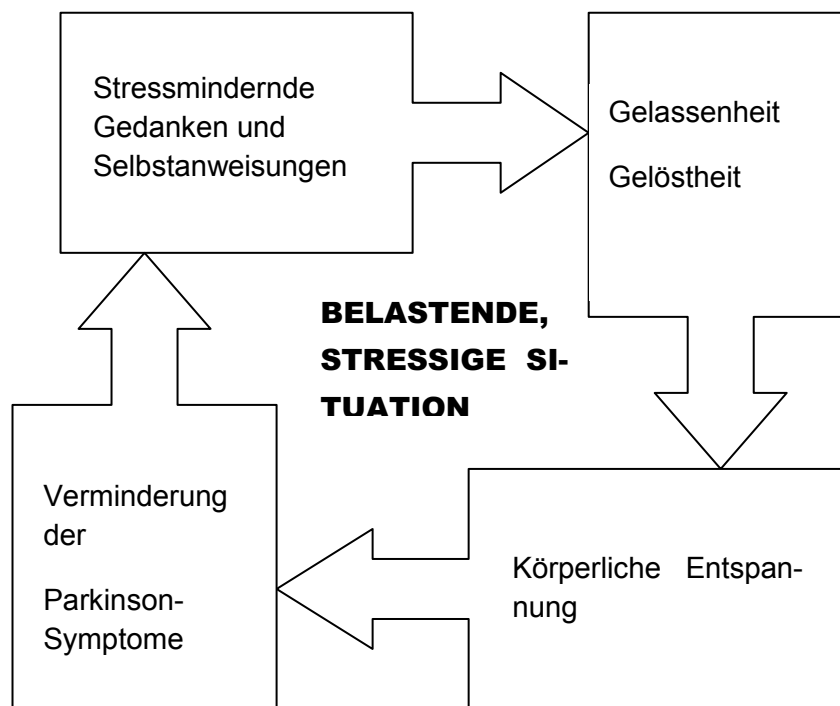
Wir sprechen von einem negativen Stresszirkel, wenn sich Gedanken, Gefühle, körperliche Vorgänge und Verhalten negativ beeinflussen. So können z. B. negative Gedanken die Anspannung der Muskulatur und Angst verstärken. Die Person handelt überhastet, die Symptome verstärken sich und Stresserleben und Anspannung schaukeln sich auf.

Der negative Stresszirkel bei der Parkinson-Erkrankung:



Es gibt jedoch Möglichkeiten, diesen negativen Zirkel zu durchbrechen. Wir sprechen von einem positiven Stresszirkel, wenn sich die beschriebenen Komponenten positiv beeinflussen. Dies lässt sich durch Veränderungen der gedanklichen Ebene und die Anwendung von Entspannungsverfahren (→ Gefühlsebene) erreichen, wodurch auch das Verhalten positiv beeinflusst wird.

Die Alternative - der positive Stresszirkel:



Der negative und der positive Stresszirkel sind im Prinzip der Spirale „ins Schneckenhaus“ bzw. der positiven Spirale von den Arbeitsblättern zum ersten Treffen sehr ähnlich.

Die Spiralen beziehen sich nur hauptsächlich auf niedergeschlagene Stimmung und Rückzug, die Stresszirkel auf körperliche und seelische Anspannung und Stress.

Negative, bewertende Gedanken überprüfen – die ABC-Technik

Jeder Mensch verbindet mit einem Ereignis ein bestimmtes Gefühl. Es bestimmt aber nicht das Ereignis das Gefühl, das man danach hat, sondern die persönliche Bewertung des Ereignisses. Deswegen ist es wichtig, belastende Gedanken zu hinterfragen und zu lernen, für übermäßig negative Bewertungen positivere oder neutrale Alternativen zu finden. Wir nennen dies „**ABC –Technik**“.

Ein Beispiel

| A Ereignis | B Bewertender Gedanke | C Gefühl |
|-------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Tochter ruft am Geburtstag nicht an | „Meine Tochter hat mich wohl völlig vergessen“ „Alles andere ist ihr wichtiger als ich“ „Wie furchtbar, wenn das eigene Kind einen vergisst!“ | Unglücklich Traurig Enttäuscht |

Sie sehen, dass der bewertende Gedanke negative Gefühle auslöst. Man hätte in dieser Situation auch andere Gedanken haben können, die bessere Gefühle auslösen:

| A Ereignis | B Bewertender Gedanke | C Gefühl |
|-------------------------------------|---|-----------------------|
| Tochter ruft am Geburtstag nicht an | „Sie hat sicher viel mit den Kindern zu tun und mich deswegen vergessen. Jeder vergisst mal etwas, mir ist das auch schon passiert. Der kleine Schussel. Ich ruf sie jetzt einfach an.“ | Gelassen Belustigt |

Manchmal gelingt es nicht, die automatischen Gedanken in bestimmten Situationen zu erinnern. Fragen sie sich dann

- Welche *Bedeutung* hat das Ereignis für mich? Wie *interpretiere* ich das?
- Welche *Erwartungen* habe ich in so einer Situation?

Warum ist die ABC-Technik wichtig?

- Es ist eine hilfreiche Technik zur Kontrolle / Überprüfung Gedanken, um auf hilfreichere positivere, Gedanken zu kommen.
- Man kann so mit schwierigen, nicht änderbaren Situationen besser umgehen, so dass negative Gefühle nicht den Alltag dominieren.
- Die Gedanken wirken sich auf unsere Gefühle, Handeln und das körperliche Wohlbefinden aus!

ACHTUNG: Ziel ist nicht „positiv denken!“ Es gibt im Leben Ereignisse, bei denen Traurigkeit, Wut, Verzweiflung oder Angst absolut angemessene Reaktionen sind. Halten diese Reaktionen jedoch sehr lange an, übertragen sie sich auf andere Lebensbereiche oder führen zu Depressionen, lohnt es sich, die dahinter stehenden Bewertungen und Einstellungen aufzuspüren und zu hinterfragen.

Schwierige Situationen, in denen leicht negative Gedanken entstehen sind u.a.:

- Von jemandem abgelehnt werden / kritisiert werden / keine Anerkennung bekommen
- Sich unbeachtet fühlen / sich von anderen beobachtet fühlen
- Unter Leistungsdruck stehen / Fehler zu machen
- Etwas verläuft anders, als man es erhofft hatte, Erwartungen werden enttäuscht

Einige **Merkmale**, an denen man **übermäßig negative Gedanken** erkennen kann, sind:

- sie sind absolut bzw. verallgemeinernd: „nie, immer, niemand, jeder,...“ , „man muss ...“
- ...sind vernichtend: „Nichts kann ich mehr“, „Ich bin wertlos“, „Ich bin nicht fähig...“
- ...enthalten abwertende Vergleiche: „andere können doch“, „früher konnte ich“, ...
- ...enthalten Worte wie muss, müsste, hätte, könnte, sollte, furchtbar, schrecklich
- ...gehen vom Schlimmst-Möglichen aus („Katastrophisieren“)

- Sie übernehmen Verantwortung für Dinge, für die Sie nichts können
- Sie malen schwarz-weiß, denken in „alles-oder-nichts“-Kategorien

Nützliche Fragen zum **Finden von alternativen Bewertungen** sind z. B.:

- Wie nützlich / hilfreich sind diese Gedanken für mich?
- > Welche Gedanken nützen mir jetzt eher?
- Ist das „die Realität“ oder meine eigene Bewertung? (Wo steht das geschrieben? Beruhen meine Gedanken auf Tatsachen oder auf Annahmen und Einstellungen?)
- > Welche möglichen anderen Bewertungen gibt es noch?
- Was würde Person X (ein geschätzter Freund oder Verwandter) zu mir sagen? / in so einer Situation tun?
 - Sollte ich eventuell meine eigenen Maßstäbe überdenken?
 - Was spricht für meine Überzeugung, was dagegen?
 - Was sind kurz- und langfristige Vor und Nachteile meiner Sicht-/ Handlungsweise? (siehe extra-Arbeitsblatt)
 - Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit in %, dass meine Befürchtung tatsächlich zutrifft?
- > Wenn sie zutreffen sollte: Wie wahrscheinlich ist es, das ich nicht doch einen Weg finde, damit umzugehen?
- Welche positiven Aspekte der Situation habe ich noch gar nicht bedacht? (Das passt natürlich nicht immer!)

Neutralere Gedanken in einer belastenden Situation sind z. B. so formuliert:

- „Ich hätte lieber...“ „Ich möchte...“ „Es wäre schön, wenn...“
- „Ich mag es nicht, wenn...“
- „Das ist jetzt auch kein Drama, denn...“, „Na und?“, „Beim nächsten Mal.“
- Enthalten Formulierungen zwischen den extremen total furchtbar, ungerecht,... und völlig gleichgültig, alles super : z. B. nicht wünschenswert, ..., ganz okay,...
- Enthalten auch mal Selbstlob („Das war echt schwierig, aber ich habe es gut hinbekommen!“)

VOR schwierigen Situationen können Sie sich zusätzlich mit **positiven Selbstanweisungen** motivieren und beruhigen, dies können z. B. sein (Es ist am sinnvollsten, eigene, passende Selbstanweisungen zu entwickeln.):

- Ich kann das schaffen. Und wenn nicht, versuche ich es noch mal.
- Ich nehme mir die Zeit, die ich brauche. Ich mache es einfach in meinem Tempo.
- Ein Schritt nach dem anderen. Ich denke erstmal in Ruhe nach.
- Ich nehme das einfach nicht so wichtig.
- Ich konzentriere mich auf das, was jetzt zu tun ist.

Ein weiteres Beispiel

| A Ereignis | B Bewertender Gedanke | C Gefühl |
|--|---|---|
| Sie essen mit Ihrem Partner im Restaurant und fühlen, dass andere Gäste sie wegen Ihrer unsicheren Bewegungen und wegen des Tremors beobachten | Die denken bestimmt sonst was. Nichts kann ich mehr unternehmen! Mir schmeckt gleich das Essen nicht mehr, wenn alle so starren müssen. | Wut Verzweiflung Traurigkeit |
| | Die Leute kennen die Symptome von Parkinson sicher nicht. Ist mir egal, wenn sie gucken. Ich lasse mir den Abend nicht vermiesen durch ihre Blicke. Ich esse einfach Happen für Happen weiter. Es ist schön, dass wir endlich mal wieder zusammen lecker essen gegangen sind. | Gelassenheit Freude über den schönen Abend |

C6: 6. Sitzung

Negative Gedanken kommen oft unbewusst und automatisch. Sie bringen schlechte Stimmung und Rückzugsverhalten mit sich.

Damit sie lernen, auf die verdrießlichen, manchmal unberechtigten Gedanken zu achten, haben Sie bereits begonnen, diese aufzuschreiben (Hausaufgabe vom 4. Treffen).

Beim 5. Gruppentreffen haben wir an einer Beispielsituation negative, belastende Gedanken gesammelt und uns auch auf die **Suche nach weniger belastenden, hilfreichen Gedanken** und Bewertungen begeben. Das Ziel ist, schwierige Situationen besser bewältigen zu können und negative Gefühle wie Angst, Traurigkeit und Stress reduzieren zu können.

Beim heutigen, 6. Treffen haben wir dagegen über Techniken gesprochen, die helfen, sich von negativen, belastenden Gedanken abzulenken bzw. abzuwenden.

Diese sind im Folgenden aufgeführt:

Techniken zur Ablenkung / Abwendung von negativen Gedanken:

Die hier dargestellten Techniken können Ihnen helfen, negative Gedanken und Grübeln zu kontrollieren und zu reduzieren. Ihre Anwendung erfordert jedoch einiges Üben! Außerdem ist es „Geschmackssache“, welche Technik man als hilfreich empfindet. Probieren Sie etwas aus und entscheiden Sie für sich selbst, was Ihnen gut tut.

Da es den Meisten schwer fällt, auf gute Ideen zu kommen, wenn es ihnen gerade schlecht geht, sammeln Sie Ideen und entwickeln Sie vorbeugend einen Plan, wenn es Ihnen gerade gut geht!

a) Lenkung der Aufmerksamkeit weg von belastenden Gedanken

1. Reduktion negativer Gedanken: „Stop! Ich denke JETZT NICHT darüber nach!“

Sagen Sie sich dies, wenn Sie bemerken, dass sie in einen Strudel negativer Gedanken geraten oder beginnen über etwas nachz Grübeln, was Sie im Moment nicht ändern können.

Denken Sie gleich danach an etwas Positives oder / und unternehmen sie etwas Angenehmes, um auch wirklich vom Grübeln loszukommen (siehe unten)!

Dabei können Ihnen Karteikärtchen mit angenehmen Gedanken, Fotos von schönen Momenten oder lieben Personen oder auch Kalenderblätter mit positiven Sinnsprüchen, die Sie an festen Plätzen liegen haben oder ein angenehme-Aktivitäten-„Notfallplan“ (siehe 3.) helfen.

2. „Klagestunde“ (mit Vorsicht, planen Sie deren Ende!)

Vereinbaren Sie mit sich eine feste Zeit am Tag, an der Sie sich ganz und gar Ihren negativen Gedanken und Sorgen widmen und diese exzessiv durchdenken oder mit jemandem besprechen.

Dies sollte **maximal ½ Stunde am Tag sein!** Vereinbaren Sie **VORHER verbindlich** mit sich eine Zeit für den Beginn und für das Ende, am besten in Kombination mit der Aufnahme einer anderen, **angenehmen Tätigkeit danach**. Je verbindlicher dies geplant ist, umso besser.

Immer, wenn Ihnen am Rest des Tages negative Gedanken kommen und Sie anfangen, zu grübeln, „vertagen“ Sie dies auf die extra dafür eingerichtete Zeitspanne (siehe 1.).

3. angenehme Aktivitäten planen

Wie bereits besprochen haben angenehme Aktivitäten einen positiven Einfluss auf unsere Stimmung und auch darauf, welche Gedanken uns kommen. Wenn Sie etwas tun, was Ihnen Spaß macht, werden sie dabei kaum dazu kommen, an belastende Dinge zu denken.

► Deshalb: **regelmäßig angenehme Aktivitäten** in den Alltag einplanen! Die Arbeitsblätter von 2. und 3. Gruppentreffen können Ihnen dabei helfen.

► Erstellen Sie einen „**Notfallplan**“, der festlegt, was Sie sich Gutes tun können, wenn sie beginnen, über ein aktuell nicht lösbares Problem nachzugrübeln, z. B. das Lieblings-Musikstück hören, einen Spaziergang machen, Kakao kochen, die Kinder/Enkel anrufen...

4. die Aufmerksamkeit an etwas anderes fest binden, sich ablenken

- aktiv sein / Bewegung (s. o.)
- sich mit Anderen beschäftigen: ein Gespräch führen (nicht über die eigenen Probleme), jemandem helfen, eine Überraschung vorbereiten
- Sich auf Sinneswahrnehmungen konzentrieren:
 - I. *Spüren*: Wechselduschen, Barfuss laufen, ein Tier streicheln, den Wind / die Sonne auf der Haut wahrnehmen,...
 - II. *Sehen*: Aquarium, Feuer, Fotos, die Umwelt,... achtsam betrachten und beschreiben
 - III. *Hören*: achtsam Musik/ eine Entspannungs-CD hören; dem Regen/ Vogelgezwitscher lauschen; singen

b) Steigerung positiver Gedanken:

5. Notieren Sie, was Sie schon **geschafft und geschaffen** haben im Leben, worauf Sie **stolz** sind (im Leben oder in der letzten Woche oder am heutigen Tag). Was sind Ihre **Stärken**, was mögen Sie an sich?

Im Angesicht von Problemen neigen viele Menschen dazu, dies zu vergessen.

6. Notieren Sie **hilfreiche Selbstanweisungen** (siehe 5. Treffen), die Sie aufbauen, motivieren und die Ihnen helfen, mit Belastungen umzugehen.

7. Notieren Sie jeden Tag vor dem Schlafengehen oder auch, wenn belastende Gedanken Sie beschäftigen **10 Dinge, für die Sie an diesem Tag dankbar waren** / die schön waren und Ihnen Freude bereitet haben.

Um sich an diese positiven Dinge regelmäßig, insbesondere bei schlechter Stimmung vor Augen zu führen, können folgende Tricks hilfreich sein:

I. „**Karten-Technik**“ – Karteikärtchen mit positiven Gedanken oder Sinnsprüchen bei sich tragen, gelegentlich durchsehen

II. „**Signal-Technik**“ – Hinweise in der Wohnung platzieren, die Sie daran erinnern, an etwas Schönes (Urlaub, Kinder,...) oder hilfreiches (eigene Stärken,...) zu denken, zum Beispiel Fotos am Spiegel oder Kühlschrank

Aufgabe für die nächste Woche: suchen Sie sich die Technik bzw. eine Kombination aus, die Ihnen am besten zusagt und probieren Sie diese täglich aus, wenn Ihnen negative, belastende Gedanken kommen. Einige der Techniken lassen sich auch sehr gut „vorbeugend“ einsetzen.

Aufgabe für die Woche:

Individuelle, konkrete Umsetzung der Techniken zur Ablenkung / Abwendung von negativen Gedanken

Meine „**Klagestunde**“ ist von _____ bis _____ Uhr. Danach werde ich sofort:

Am Rest des Tages kann ich mir sagen „Jetzt denke ich nicht über diese Sorge nach. Ich habe ja dann noch die dafür eingerichtete Zeit.“

Regelmäßig **angenehme Aktivitäten** planen mit Hilfe des Aktivitäten-Plans vom 4. Treffen

+ **Notfallplan**: Wenn ich beginne, mich um ein im Moment nicht lösbares Problem zu sorgen und in negative Gedanken zu verfallen, werde ich dies abbrechen und mir stattdessen folgendes gönnen bzw. folgendes angenehmes tun (3 real umsetzbare Alternativen):

Wenn ich beginne, mich um ein im Moment nicht lösbares Problem zu sorgen und in negative Gedanken zu verfallen, werde ich dies abbrechen und stattdessen meine **Aufmerksamkeit an etwas binden**, was gleichzeitiges Grübeln unmöglich macht, nämlich:

10 Dinge, auf die ich stolz bin, die ich **in meinem Leben** geschafft habe (ein Ziel erreichen, etwas Aufbauen, eine gute Beziehung zu einem andern Menschen, eine überwundene Schwierigkeit, usw.):

- | | |
|---------|---------|
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |

10 Dinge, auf die ich stolz bin, die ich in **der letzten Woche** geschafft habe (ein Ziel erreichen, etwas Aufbauen, eine gute Beziehung zu einem andern Menschen, eine überwundene Schwierigkeit, usw.):

- | | |
|---------|---------|
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |

10 Dinge, auf die ich stolz bin, die ich **heute schon** geschafft habe (ein Ziel erreichen, etwas Aufbauen, eine gute Beziehung zu einem andern Menschen, eine überwundene Schwierigkeit, usw.):

- | | |
|---------|---------|
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |
| • _____ | • _____ |

Was sind meine **Stärken**? Was schätze und mag ich an mir? (auch Kompetenzen im Umgang mit Problemen und mit der Parkinson-Erkrankung!)

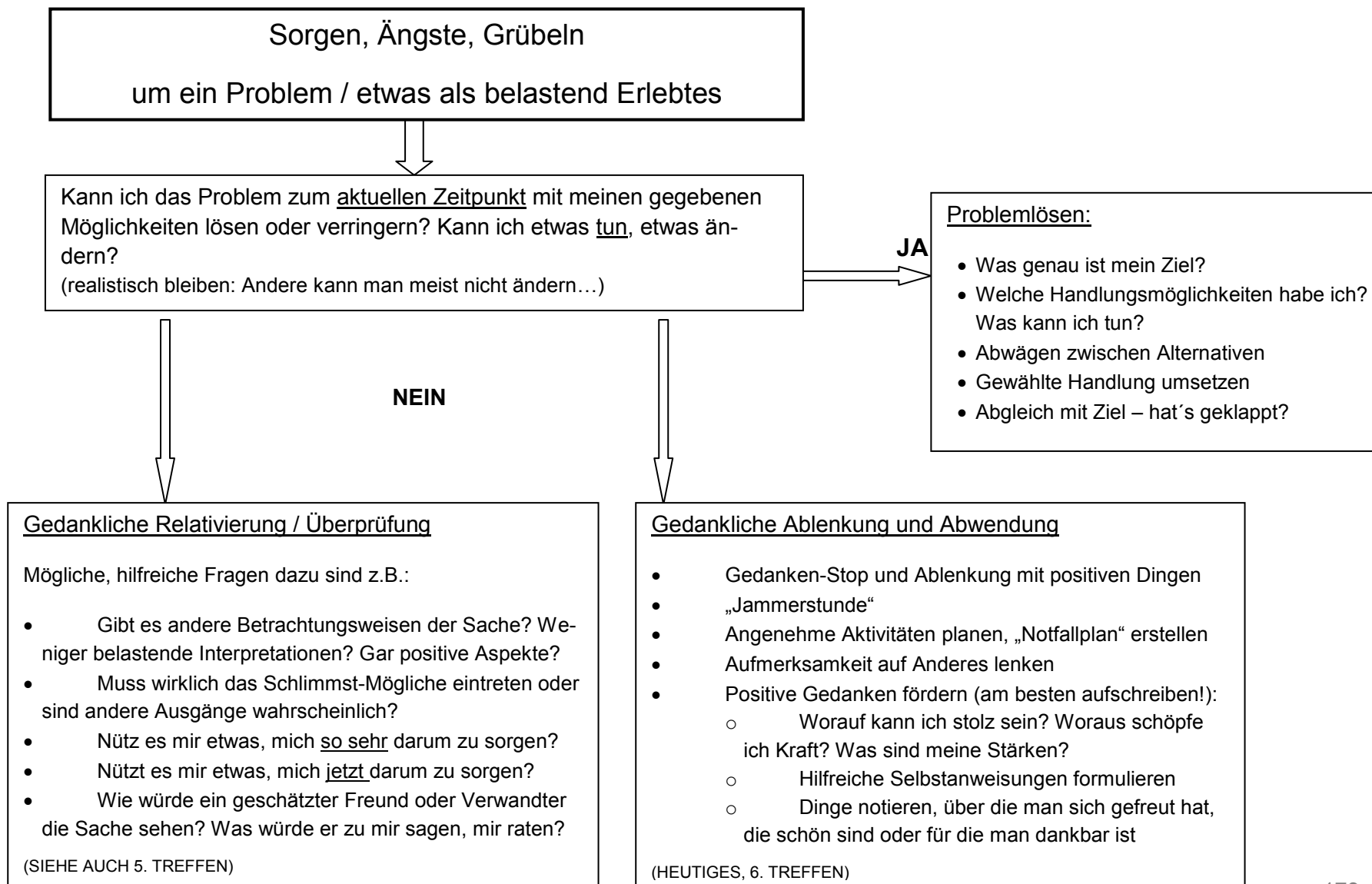
Was sind **5 positive Selbstanweisungen und Leitsätze**, die ich zu mir sagen kann, um mich zu motivieren, aufzubauen und Probleme zu bewältigen?

Für welche Dinge in meinem **Leben** bin ich dankbar?

Für welche Dinge in der **letzten Woche** bin ich dankbar, was war schön?

Für welche 10 Dinge **heute** bin ich dankbar, was war heute schön?
(auch an Kleinigkeiten denken und am besten jeden Tag ausfüllen!)

| | | | |
|---|-------|---|-------|
| • | _____ | • | _____ |
| • | _____ | • | _____ |
| • | _____ | • | _____ |
| • | _____ | • | _____ |
| • | _____ | • | _____ |

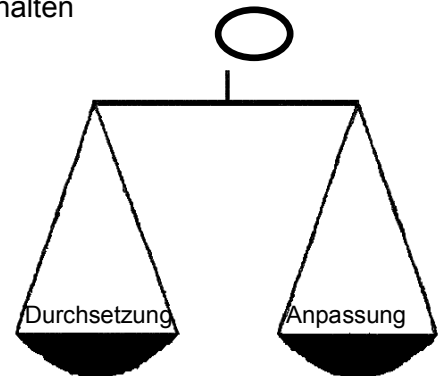


C7: 7. Sitzung

Wir haben für Sie einige **Merkmale kompetenten, selbstsicheren Verhaltens** in zwischenmenschlichen Situationen zusammengestellt. Dies sind sicherlich alles Dinge, die für Sie selbstverständlich sind, dennoch ist es vielleicht hilfreich, sie als Übersicht durchzulesen.

Inhaltliche Merkmale sozial kompetenten Verhaltens:

- Bedürfnisse, Wünsche äußern
- Forderungen ablehnen, Grenzen setzen, Rechte durchsetzen
- Kompromisse aushandeln
- Gefühle ausdrücken (positive und negative)
- Beziehungen / Kontakte aufnehmen und aufrechterhalten
- Dabei:
 - auf den Anderen eingehen, seine Perspektive bedenken („Ich weiß, dass Du mir helfen willst...“), das Positive hervorheben („Ich finde es ganz toll, wie Du...“)
 - nicht verletzen, sich nicht aggressiv oder arrogant verhalten
 - nicht unterwürfig und unsicher wirken



Formale Merkmale guter Kommunikation:

Außer mit gesprochenen Worten und durch die Satzformulierung (verbal) kann man Informationen auch auf anderen Wegen vermitteln: durch Stimme (Höhe, Lautstärke), Körperhaltung, Distanz, Mimik, Gestik, Blickkontakt, Berührung usw. (nonverbal)

Kommunikation umfasst zudem immer 3 Bausteine: den „Sender“ der Botschaft, die Botschaft selbst und den „Empfänger“. Für jeden dieser Bausteine sind bestimmte Aspekte wichtig:

| „SENDER“ | BOTSCHAFT | „EMPFÄNGER“ |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • klare, deutliche <i>Stimme</i> • <i>Blickkontakt</i> • zugewandte <i>Körperhaltung</i> • unterstützende <i>Mimik u. Gestik</i> • von sich sprechen („Nach meiner Ansicht...“, „Ich wünsche mir...“) • <i>Wünsche</i> statt Vorwürfe • Verallgemeinerungen vermeiden, <i>konkret</i> bleiben | <ul style="list-style-type: none"> • klar, eindeutig • für den Anderen verständlich • kurze Sätze <p>Der Inhalt, der vermittelt werden soll, ist auch enthalten – indirekte Versuche, Dinge zu sagen, gehen oft schief!</p> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Blickkontakt</i> • zugewandte <i>Körperhaltung</i> • unterstützende <i>Mimik</i>, Nicken • den anderen ausreden lassen • <i>Interesse</i> signalisieren („aha“, „interessant“, „toll!“) • <i>Verständnisfragen</i> stellen („Habe ich Sie richtig verstanden, dass...“) • Gesagtes zusammenfassen („Sie finden also, dass...“) |

Für Menschen mit der Parkinson-Erkrankung kann sozial kompetentes Verhalten besonders wichtig sein, weil:

- Das Sprechen über die Erkrankung oft schwer, aber manchmal nötig ist
- Gefühle, Ängste und Sorgen auszudrücken oft schwer, aber manchmal entlastend ist
- Grenzen aufzeigen, Rechte verteidigen, unangenehme Situationen abbrechen oder gar Beleidigungen unterbinden manchmal nötig sein kann

- Um Hilfe bitten, Hilfe ablehnen, sagen, welche Unterstützung man möchte und welche nicht nötig sein kann
- Kontakte erhalten und neue knüpfen, obwohl bzw. weil alte Aktivitäten verloren gehen

Bei der Parkinson-Erkrankung sind zudem einige nonverbale Aspekte etwas eingeschränkt, z.B. die Mimik und die Modulation der Stimme. Manchmal gehen deshalb vielleicht wichtige Bestandteile Ihrer Botschaft verloren. Achten Sie um so mehr auf die anderen genannten Aspekte. So können Sie z.B. ihr Gegenüber bestärken, indem Sie sagen „Ich höre Dir gut zu.“ oder „Es freut mich, dass Du das sagst.“, auch wenn Ihnen selbst das vielleicht selbstverständlich erscheint.

Im Folgenden haben wir noch **einige praktische Tipps** zusammengestellt, die Ihnen VOR, WÄHREND und NACH schwierigen zwischenmenschlichen Situationen helfen können.

Diese 5 Schritte können Ihnen VOR schwierigen sozialen Situationen zur Vorbereitung helfen:

Fragen Sie sich vorher

1. Wie sieht die Situation genau aus (Ort, Zeit, Personen, Handlungen)?
2. Welches Ziel will ich erreichen? (Ziele so formulieren, dass das Erreichen vom eigenen Handeln abhängig ist. Nicht :“X soll nett zu mir sein“ Sondern „ Ich möchte X sagen, was ich mir von ihm/ihr wünsche.“ !)
3. Wie soll mein selbstsicheres, kompetentes Verhalten aussehen?
4. Wie verhalten sich die anderen beteiligten Personen möglicherweise?
5. Geben Sie sich positive, motivierende Selbstanweisungen:

Was sind positive Selbstanweisungen?

= positive, auf uns selbst bezogene Gedanken, Ermutigungen und Anerkennung
Sie helfen, sich zuversichtlich und gestärkt zu fühlen und sich selbstbewusst und sozial kompetent zu verhalten.

Wenn die selbstbezogenen Gedanken negativ und zweifelnd sind, sind oft Angst und Verunsicherung die Folge und die Person tritt unsicher und wenig kompetent auf.

Ein Beispiel:

| Situation | Gedanke | Gefühle | Verhalten |
|--|---|--|--|
| Sie haben die Erklärung zur Zugverbindung am Schalter nicht verstanden | „Das ist ja peinlich, dass ich das nicht begreife. Ich tue so, als ob ich alles kapiert hätte, sonst halten die mich noch für blöd.“ | Resignation Schwäche Unsicherheit | Sie bleiben still und nicken. Sie wissen immer noch nicht weiter. |
| | „Frage solange, bis Du es verstanden hast. Es ist mein gutes Recht, Auskunft zu erbitten. Sollen die anderen denken, was sie wollen.“ | Entschlossenheit Stärke Sicherheit | Sie bleiben stehen, schauen der Angestellten in die Augen und fragen noch mal nach |

Beispiele für positive Selbstinstruktionen (Ich sage mir: „...“):

- Das ist mein gutes Recht. Niemand kann es mir verübeln.
- Ich versuche es einfach einmal. Mehr als schiefgehen kann es nicht.
- Das passiert anderen auch.
- Was andere denken, ist mir egal. ICH möchte mich wohlfühlen.
- Ich schaffe das. Ich habe schon andere Situationen gemeistert.
- Ich bleibe ganz ruhig und formuliere, was ich mir wünsche.

WÄHREND der Situation:

Siehe Merkmale gelungener, sozial kompetenter Kommunikation ↑

Verlieren Sie das Ziel nicht aus den Augen. Was soll der Andere verstehen?

NACH der Situation:

- Sich selbst für Gelungenes und Fortschritte loben
- Analysieren, was man gut gemeistert hat und was man beim nächsten Mal anders machen möchte – Fehler sind zum Lernen da!
- Bedenken, dass es auch bei „perfektem“ Verhalten das Recht des Gegenübers ist, keinen Kontakt zu wollen, dass Andere auch nicht immer sozial kompetent handeln oder einfach einen „schlechten Tag“ haben können, auch wenn man sich selbst angemessen verhalten hat

C8: 8. Sitzung

„Sammelsurium“ zu zwischenmenschlichen Aspekten der Parkinson-Erkrankung**- Ein paar Notizen zu häufigen Problemen:**

- Sprechen über die Erkrankung:
 - Bedenken Sie: Die meisten Laien wissen nicht viel über Parkinson. Informieren Sie sich zuerst über die Erkrankung, damit Sie mit anderen darüber sprechen können, Fragen beantworten können und unangemessenen Vorstellungen begegnen können.
 - Mit anderen Betroffenen, mit Fremden oder mit nahestehenden Personen über die Erkrankung sprechen stellt drei völlig unterschiedliche Herausforderungen dar:
 - In manchen Situationen ist es hilfreich, das eigene Verhalten zu erklären oder einen Hinweis auf die Erkrankung zu geben, um Missverständnissen vorzubeugen, unter denen man dann selbst am Meisten leidet.
 - Probleme anzusprechen, die sich auf Grund der Krankheit im Familien- oder Bekanntenkreis entwickelt haben (mangelnde/zu viel Unterstützung, Geduld, Aktivitäten, eigene Reaktionen in bestimmten Situationen,...), kann langfristig Konflikten und Frust vorbeugen.
 - **Klären Sie für sich: In welchen Situationen sind welche Erklärungen angebracht? Wem will ich was erzählen? Welche kurz- und langfristigen Vor- und Nachteile hat welches Verhalten?**
- > Am besten, Sie schreiben ihre Gedanken dazu auf, dadurch werden sie klarer, greifbarer.
 - Die Anderen können vieles, was für Sie selbstverständlich ist, einfach nicht wissen - seien Sie nachsichtig.
- Vermeidung oder Vernachlässigung von zwischenmenschlichen Situationen:
 - Überlegen Sie ausführlich für sich: Was sind kurz- und langfristige Vor- und Nachteile, wenn ich an geselligen Ereignissen teilnehme oder nicht teilnehme? (Siehe auch das Arbeitsblatt zum 5. Treffen)
 - Bedenken Sie: mit sozialen Fertigkeiten ist es, wie auch mit anderen, körperliche oder geistigen Fertigkeiten: Je weniger man in Übung ist, desto schwerer fällt's und desto unsicherer wird man.
 - Überlegen Sie für sich: Woran hindert Sie die Erkrankung selbst, woran Ihre Gedanken, Ihre Befürchtungen? Und wollen Sie das, ist das OK für Sie?
- Ablehnung nicht tragbarer Aufgaben: sieben Wege zum NEIN:
 1. Geben Sie mir etwas Bedenkzeit
 2. Das ist ein reizvolles Angebot, aber...
 3. Ich schätze Sie sehr und würde Ihnen sehr gerne weiterhelfen. Leider...
 4. So etwas mache ich prinzipiell nicht.
 5. Das tut mir wirklich sehr leid für Sie, aber...
 6. Das passt im Augenblick gerade nicht.
 7. Hm...Nein. (Ohne Erklärung)

Meiden Sie zu viel Rechtfertigung. Jeder hat das Recht, Bitten bzw. Aufgaben auszuschlagen, die Gründe sind zweitrangig! Wir müssen nur für das Verantwortung übernehmen, was wir beeinflussen können und was unseren Kräften entspricht.

- Haben Sie Sorge, dass Andere schlecht über Sie denken, Sie „schief anschauen“?
Fragen Sie sich: Hängt mein Selbst-Wert von der Bewertung durch Andere ab?? Was sagt das über mich als Mensch aus, wenn jemand etwas Schlechtes über mich denkt? Provokant gefragt: Wenn einer sagt, ich bin doof, bin ich dann doof?
- Ärgern Sie sich häufig über Andere?
Fragen Sie sich: Warum hat der Andere so gehandelt, wie er gehandelt hat? Was hat er sich möglicherweise dabei gedacht, was wollte er erreichen? Und worüber GENAU ärgere ich mich? Was hat das mit meinen eigenen Einstellungen zu tun? Oft hilft das, sich nicht ganz so zu ärgern...

ANHANG

In den vergangenen 4 Wochen haben Sie **Protokoll** über von Ihnen ausgeübte angenehme **Aktivitäten und Ihre Stimmung** geführt. In diesem Arbeitsblatt sollen Sie versuchen, den Verlauf grafisch darzustellen. Tragen Sie dazu am besten mit einer Farbe die Anzahl der angenehmen Aktivitäten an jedem Tag ein und mit einer anderen Farbe ihre Stimmung. Verbinden Sie die Punkte jeweils zu Linien. Gibt es einen Zusammenhang?

| Tag 178 | Stimmung | | | | | | Anzahl pos. Aktivitäten |
|------------|----------|---|---|---|---|---|-------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 1 Dienstag | | | | | | | |
| 2 Mittwoch | | | | | | | |
| 3 Donners. | | | | | | | |
| 4 Freitag | | | | | | | |
| 5 Samstag | | | | | | | |
| 6 Sonntag | | | | | | | |
| 7 Montag | | | | | | | |
| 8 Dienstag | | | | | | | |
| 9 Mittwoch | | | | | | | |
| 10 Donner. | | | | | | | |
| 11 Freitag | | | | | | | |
| 12 Samstg | | | | | | | |
| 13 Sonntg | | | | | | | |
| 14 Montag | | | | | | | |
| 15 Dienstg | | | | | | | |
| 16 Mittw. | | | | | | | |
| 17 Donner. | | | | | | | |
| 18 Freitag | | | | | | | |
| 19 Samstg | | | | | | | |
| 20 Sonntg | | | | | | | |
| 21 Montag | | | | | | | |
| 22 Dienstg | | | | | | | |
| 23 Mittw. | | | | | | | |
| 24 Donner. | | | | | | | |
| 25 Freitag | | | | | | | |
| 26 Samstg | | | | | | | |
| 27 Sonntg | | | | | | | |

C9: 9. Sitzung

ABSCHLUSS - DAS WICHTIGSTE AUF EINEN BLICK

Depressive Symptome bei M. Parkinson:

- Häufig: bei 30-40 % der Parkinson-Patienten, mehr oder weniger stark
- Keine Schwäche oder Versagen, sondern zur Erkrankung gehörig
- Müssen nicht hingenommen werden – Frage der Lebensqualität und Zusammenhang mit körperlicher Symptomatik und Konzentrationsvermögen!
- Depressive Symptome als Reaktion auf die Belastungen ≠ Depression als Erkrankung – unterscheidet sich in Schwere, Dauer, Anzahl der Symptome und resultierenden Beeinträchtigungen und Leiden
- Ca. 20% aller Menschen erkranken in ihrem Leben an einer Depression

Mögliche Hinweise für eine behandlungsbedürftige Depression:

- Depressive, *niedergeschlagene Stimmung die meiste Zeit des Tages*
- *Deutlich vermindertes Interesse* an Dingen, die Ihnen zuvor Freude bereitet haben
- + *weitere, anhaltende Beschwerden* wie Appetit- und Gewichtsverlust, Schlaflosigkeit oder stark vermehrter Schlaf, starke Unruhe oder auch Verlangsamung (über die Parkinson-Symptome hinaus), starke Müdigkeit / Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuld, Konzentrations- und Entscheidungsprobleme, wiederholt Gedanken an den Tod bzw. Lebensüberdruß
- ➔ sprechen Sie dann mit einem Arzt oder auch zuerst mit einem Angehörigen oder Freund darüber!
- ➔ holen Sie sich Hilfe bei Verschlechterungen Ihres Zustandes
- ➔ bei Lebensüberdruß, Gedanken an Selbstmord: behandelnden Arzt, Angehörige, SpDi informieren – es gibt immer einen Weg, darüber sprechen ist der erste Schritt!

Die Bereiche **Denken, Fühlen, Handeln und Körper** entscheidend für unser Wohlbefinden, sie beeinflussen sich gegenseitig und hängen auch bei Depressivität / Depression zusammen

Am leichtesten können wir **unser Handeln** beeinflussen:

- angenehme Aktivitäten sind wichtig für das Wohlbefinden! -> gezielt planen – das tun, was gut tut, sich mit Menschen umgeben, die einem angenehm sind
- angenehme Aktivitäten lösen keine Probleme, können aber ein gutes „Gegengewicht“ bilden
- Pflichten hinterfragen – müssen sie wirklich alle sein?
- Erfordert Übung, denn auch genießen will gelernt sein
- Ziel: aktiver werden und selbst die Kontrolle über die eigene Stimmung erhöhen

Auch unser **Denken** ist beeinflussbar:

- Erster Schritt: Selbstbeobachtung negativer Gedanken
- Techniken zur Überprüfung negativer Gedanken und zur Suche nach hilfreichen Alternativgedanken
- Techniken zur Ablenkung / Abwendung vom Grübeln über aktuell nicht lösbare Probleme
- Erfordert Übung, die Gedanken bewusst zu lenken

Wichtig ist es, dass Sie sich nicht **sozial** isolieren, auch wenn es Ihnen schlecht geht:

- Durch Rückzug und Meidung bringen Sie sich um (angenehme) Erfahrungen und werden eventuell zunehmend sozial unsicher auf Grund mangelnder „Übung“
- Kontakt mit anderen Menschen, die eigenen Bedürfnisse zu erfüllen und auch für Andere da zu sein kann sehr erfüllend sein, anderen Grenzen aufzuzeigen kann befreien
- Die Anderen *wissen* oft einfach nicht, welche Hilfe Sie sich (nicht) wünschen usw.
- Bereiten sie sich auf eventuell schwierige soziale Situationen vor

Für alle Bereiche gilt: **die kleinen Schritte sind entscheidend**. Setzen Sie sich nicht unter Druck, aber probieren Sie einiges aus!

Sie haben in diesem Gruppenprogramm einige **Techniken zur Selbstbeobachtung und auch zur Veränderung erlernt** – greifen Sie darauf zurück, übertragen sie das Gelernte in Ihren Alltag! Beziehen Sie auch Ihre Mitmenschen ein.

Es gibt keine Bewältigungsstrategie, die für jede Person in jeder Situation zu empfehlen ist. Es geht vielmehr darum, **herauszufinden, was helfen könnte, was einem gut tut, und es auszuprobieren**. Welche Gedanken und Verhaltensweisen sind förderlich und erhöhen das Wohlbefinden? Welche Reaktionen sind beeinträchtigend und schränken meine Lebensqualität unnötig ein?

Ausgewählte Bücher für Betroffene und Angehörige:

Parkinson

Ursachen, Diagnose, Verlauf und Therapieoptionen (Willibald Gerschlager, 2009, Maudrich-Verlag)

Klappentext :

Das Werk beinhaltet alle sozialen und medizinischen Aspekte der Erkrankung und erklärt in verständlicher Sprache die Ursachen, die verschiedenen motorischen und nicht-motorischen Symptome, den Verlauf und alle relevanten therapeutischen Optionen. Ein weiterer Abschnitt widmet sich Berichten von Betroffenen und Angehörigen und stellt Möglichkeiten vor, die Erkrankung in das Leben zu integrieren. Auf spezielle nicht-medikamentöse Therapieoptionen, wie die Bewegungstherapie und Ergotherapie, aber auch alternativmedizinische Behandlungsmethoden und Tipps zur richtigen Ernährung wird ausführlich eingegangen. Das Buch wendet sich einerseits an Interessierte und Betroffene, andererseits an Personen, die in die Betreuung und Pflege von Patienten eingebunden sind. Es eignet sich als "Lesebuch", dient aber auch als Nachschlagewerk.

Parkinson

Die Krankheit verstehen und bewältigen (Claudia Trenkwalder, 2011, Schattauer-Verlag)

Klappentext:

Diagnose Parkinson Was kann ich tun?

In Deutschland sind mehr als 250 000 Menschen an Parkinson erkrankt. Die Krankheit verläuft schleichend, oft werden Symptome erst spät erkannt oder zunächst anderen Krankheitsbildern zugerechnet. Nach der Mitteilung der Diagnose stehen für die Betroffenen folgende Fragen an erster Stelle: Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es? Welche Medikamente können helfen? Was kann ich tun, um die körperlichen Beschwerden in den Griff zu bekommen? Wie können meine Familie und ich mit den psychischen Belastungen durch die Krankheit umgehen? In diesem Buch schildern die Neurologin und Parkinsonspezialistin Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder und ihr Autorenteam die Symptome der Erkrankung und zeigen sämtliche Behandlungsmöglichkeiten auf. Die Wirkungsweise und die Nebenwirkungen der Parkinson-Medikamente werden detailliert beschrieben. Außerdem geben die Autoren Hinweise, wie Betroffene besser mit ihrer Krankheit leben und dadurch ihren Alltag leichter bewältigen können. Ein eigenes Kapitel widmet sich der Frage, was Parkinson-Patienten zu beachten haben, wenn sie sich wegen anderer Beschwerden einer Operation unterziehen müssen.

Ein nützlicher Ratgeber von Experten für Patienten und Angehörige.

Mein Freund Parkinson

Eine Erfahrung (Wigand Lange, 2009, Piper-Verlag)

Klappentext:

Eines Tages wird der Autor Wigand Lange mit der Diagnose Parkinson konfrontiert. Dieses Schicksal teilt er mit vielen, und er entschließt sich, ein Buch darüber zu schreiben. Themen darin sind unter anderem das Erscheinungsbild der Krankheit, die Frage Schulmedizin oder alternative Therapien, Krankheit als Weg, Krankheit als Selbstheilung, neues Leben in neuen Dimensionen, Schreiben mit Parkinson. Abgerundet wird dieser literarische Bericht durch einen Briefwechsel des Autors mit verschiedenen Freunden.

»Ein literarischer Erfahrungsbericht, der Leidensgenossen helfen kann und allen anderen eine Atempause verschafft, über das eigene Leben nachzudenken ... Wigand Lange erzählt flüssig mit der nötigen Distanz, einer beachtenswerten Hintergründigkeit und manchmal mit dem Schalk im Nacken, wenn es ihm tatsächlich gelungen ist, Parkinson ein Schnippchen zu schlagen.«

Was tun bei Parkinson?

Ein Ratgeber für Betroffene und Angehörige (Sabine George, Katharina Pichler, Edith Wagner-Sonntag, Andres Ceballos-Baumann, 2007)

Klappentext:

Was tun bei Parkinson? Die Parkinson-Krankheit ist die häufigste fortschreitende Erkrankung des Nervensystems. Bereits heute sind etwa 300.000 Menschen in Österreich, Deutschland und der Schweiz betroffen? Tendenz steigend. Noch immer kann man die Erkrankung nicht heilen. Dennoch gibt es kontinuierliche Fortschritte in der Therapie zumindest der Krankheitssymptome und ihrer Auswirkungen auf den Alltag. Von diesen Fortschritten berichtet dieses Buch. Der Ratgeber richtet sich vor allem an Menschen, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, an deren Angehörige, Freunde und Bekannte. Er erklärt die Symptome und den Verlauf der Erkrankung und berichtet über den aktuellsten Kenntnisstand zu den Fragen, was man gegen die einzelnen Symptome tun und was man im Alltag beachten kann, um trotz und mit der Erkrankung so gut wie möglich zu leben.

Morbus Parkinson

Ein Leben mit Bewegung (Arndt Köster, Peter Clarenbach, 2011)

Klappentext:

Dieses Buch ist für Parkinsonbetroffene, Angehörige, Übungsleiter, Physiotherapeuten, Sportlehrer, Ärzte und andere Interessierte gedacht. Es soll die Verbindung moderner Sporttherapie und des Morbus Parkinson aufzeigen und darüber hinaus Betroffenen und ihren Angehörigen Mut machen, sich aus der krankheitsbedingten Isolation zu lösen und sich den Sportgruppen der Behindertensportverbände bzw. der Deutschen Parkinsonvereinigung anzuschließen. Neben Informationen zum Krankheitsbild und möglichen Behandlungsmethoden sowie wissenschaftlichen Erkenntnissen aus dem Bereich der Motorikforschung und der Sportmethodik werden Ideen und Anregungen für kreative Übungen gegeben, die ganzheitlich zu einer Linderung der Krankheitssymptome beitragen sollen. Die Autoren blicken auf mehr als 15 Jahre Erfahrung in Parkinsonsportgruppen zurück, die in diesem Buch einem größeren Publikum zugänglich gemacht werden sollen. Viele Anregungen und Ideen stammen von den Betroffenen selbst oder aus den zahllosen Übungsleiterlehrgängen. Das Buch wird durch einen Bericht über das I. bundesweite Sportfest für Parkinsonbetroffene in Bad Salzuflen abgerundet.

ÜBERSICHT ÜBER SELBSTHILFEGRUPPEN, THERAPIEANGEBOTE UND LITERATUR ZU DEN THEMEN PARKINSON UND DEPRESSION

Eine Selbsthilfegruppe bietet die Möglichkeit, mit anderen Betroffenen zusammen zu kommen, sich auszutauschen, gegenseitig zu unterstützen und Hilfestellungen zu geben.

Übersicht über alle Selbsthilfegruppen in Dresden:

Kontakt- und Informationsstelle für Selbsthilfegruppen (KISS)

Ehrlichstrasse 3

01067 Dresden

0351 5007636

http://www.dresden.de/media/pdf/gesundheit/broschuere_selbsthilfe.pdf

Parkinson-Selbsthilfegruppen - Kontaktdaten der Deutschen Parkinson-Vereinigung e.V.

Karin Karlsson-Hammer

Regionalgruppenleiterin Dresden

Seifersdorfer Str. 11

01127 Dresden

0351 / 803 79 03

Wolfgang Eller

Kontaktstellenleiter Riesa

Hahnefelder Strasse 10

01594 Stauchitz

0171 / 365 68 08

Harry Zill

Kontaktstellenleiter Pirna

An der Elbaue 13

01796 Pirna

03501/ 52 18 04

Parkinson-Internetseiten z. B.

www.parkinson-aktuell.com

www.parkinson-ratgeber.de

www.leben-mit-parkinson.de

www.parkinson-web.de

www.parkinson-vereinigung.de → hier kann im Internetshop der Seite eine CD „Entspannung für Parkinson-Patienten für ca. 7 Euro bestellt werden

www.parkinsonnetz.de

www.parkinsonweb.com

Selbsthilfegruppe für Menschen mit Depression über 50

Telefonische Kontaktaufnahme: (03 51) 2 06 19 85

Alle **Gesetze und Paragraphen zu Rente, Rehabilitation, Pflege** usw. zum nachschlagen:

www.sozialgesetzbuch.de , www.sozialgesetzbuch-sgb.de

Sollten Sie bemerken, dass sie längerfristig niedergeschlagen sind, dazu neigen, oft zu weinen oder zu grübeln und Ihren Tag immer lustlos beginnen, ist eine systematische Behandlung dieser depressiven Symptome angebracht!

Behandlungsmöglichkeiten von Depression und Anlaufstellen

Medikamentöse Behandlung / Antidepressiva:

- durch Ihren Neurologen oder ggf. ambulante Mitbehandlung durch einen Psychiater – fragen Sie ihren behandelnden Neurologen

Psychotherapeutische Unterstützung:

- durch psychologische oder ärztliche Psychotherapeuten
- **diese können auch unabhängig vom Bestehen einer Depression Hilfe bei der Bewältigung der Parkinson-Erkrankung leisten!**
- Überweisung nötig, z.B. vom Neurologen
- Meist 2-6 - monatige Wartezeiten
- Kontaktdaten aus den Gelben Seiten, Branchenbuch, www.psychotherapiesuche.de

Der **Sozialpsychiatrische Dienst (SpDi)** des Gesundheitsamtes bietet Beratung und Hilfe bei seelischen Problemen.

- Im Bedarfsfall kommt der SPD auch nach Hause.
- Dieser Dienst kann auch benachrichtigt werden, wenn sich Menschen in schweren psychischen Krisen befinden.
- Kontakt:
 - Braunsdorfer Straße 13 (Telefon 0351-4240346)
 - Große Meißner Straße 16 (Telefon 0351-8030958)
 - Wormser Straße 25 (Telefon 0351-4952124)
 - August-Bebel-Str. 29 (Telefon 0351-4777440)

Ausgewählte Literatur zum thema Depression/depressive Verstimmungen

Hautzinger, M. (2006). Wenn Ältere schwermütig werden. Hilfe für Betroffene und Angehörige bei Depression im Alter.

Hegerl, U., Niescken, S. (2004). Depressionen bewältigen; die Lebensfreude wieder finden. TRIAS Verlag, Stuttgart.

Merkle, R.: Wenn das Leben zur Last wird. Ein praktischer Ratgeber zur Überwindung seelischer Tiefs und depressiver Verstimmungen.

Schmidbauer, W. (2003). Altern ohne Angst. Ein psychologischer Ratgeber.

Des Weiteren existieren zahlreiche weitere Ratgeber für an Parkinson erkrankte Menschen. Hauptsächlich werden darin Symptome, Diagnose und Therapiemöglichkeiten der motorischen Symptome dargestellt (siehe Extra-Liste).

Leider gibt es nach meinem Kenntnisstand keine Literatur oder Anlaufstellen speziell für Personen, die an depressiver Verstimmung im Rahmen der Parkinson-Erkrankung leiden.

D: Ergebnisse der intent-to-treat- (ITT-) Stichprobe**D1: Stichprobendeskription ITT- Stichprobe**

Tab. 17a: Charakteristika der intent-to-treat- Stichprobe: Soziodemografie und Parkinson-Status

| N (%) | Nur erste zwei Durchgänge | | | | Gesamte PPP | | | |
|--|---------------------------|---------------|--------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|
| | KG 10 (48) | IG 11 (52) | Gesamt 19 (100) | p-Wert ¹ | KG 15 (48) | IG 16 (52) | Gesamt 31 (100) | p-Wert ^{1†} |
| Soziodemografie | | | | | | | | |
| Männer : Frauen (%) | 7:3(70:30) | 3:8(27:73) | 10:11(48:52) | 0,086 | 9:6(60:40) | 6:10(38:62) | 15:16 (48:52) | 0,147 |
| Alter in Jahren ^a | 63,8±8,8 | 64,9±9,6 | 64,4±9,0 | 0,786 | 61,5±2,4 | 63,4±2,8 | 62,5±1,8 | 0,512 |
| Ausbildung in Jahren ^a | 14,3±3,2 | 12,2±2,4 | 13,2±3,0 | 0,103 | 14,5±0,7 | 12,8±0,6 | 13,6±0,6 | 0,039* |
| Wohnsituation: allein (%) | 1(10) | 1(9) | 2(10) | | 2(13) | 1(6) | 3(10) | |
| mit Partner (%) | 8(80) | 9(82) | 17(82) | 0,994 | 11(74) | 13(81) | 24(77) | 0,722 |
| mit weiteren (%) | 1(10) | 1(9) | 2(10) | | 2(13) | 2(13) | 4(13) | |
| Berufstätigkeit (%) | 1(10) | 2(18) | 3(14) | 1,00 | 3(20) | 3(19) | 6(19) | 0,917 |
| Parkinson-Status | | | | | | | | |
| Erkrankungsdauer in Monaten ^a | 87,2±78,6 | 50,7±32,6 | 68,1±60,5 | 0,174 | 81,8±17,6 | 50,7±7,2 | 65,8±9,9 | 0,114 |
| Erkrankungsalter in Jahren ^a | 56,6±8,8 | 60,6±10,3 | 58,7±9,6 | 0,349 | 54,7±2,1 | 59,1±2,4 | 57,0±1,8 | 0,144 |
| Anzahl Begleiterkrankungen ^a | 1,7±1,5 | 1,8±1,4 | 1,8±1,4 | 0,857 | 1,9±0,4 | 2,5±0,6 | 2,2±0,4 | 0,387 |
| Bereits Levodopa (%) | 7(70) | 7(64) | 14(67) | 1,00 | 11(73) | 10(63) | 21(68) | 0,435 |
| LED gesamt ^a | 707,0±339,1 | 690,6±303,6 | 698,4±312,9 | 0,908 | 889,9±177,3 | 697,5±79,2 | 790,6±100,9 | 0,316 |
| Hoehn&Yahr Stadium 1 (%) | 1(10) | 1(10) | 2(10) | | 3(20) | 2(13) | 5(16) | |
| Stadium 2 (%) | 5(50) | 5(45) | 10(47) | | 6(40) | 8(50) | 14(45) | |
| Stadium 2,5 (%) | 4(40) | 5(45) | 9(43) | 0,969 | 5(33) | 5(31) | 10(32) | 0,907 |
| Stadium 3 (%) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | | 1(7) | 1(6) | 2(7) | |
| UPDRS Score I ^a | 3,7±1,2 | 4,1±1,6 | 3,9±1,4 | 0,529 | 3,8±0,4 | 4,0±0,4 | 3,9±0,2 | 0,721 |
| UPDRS Score II ^a | 7,6±2,6 | 7,7±4,4 | 7,7±3,5 | 0,937 | 10,1±1,3 | 8,4±1,1 | 9,3±0,9 | 0,345 |
| UPDRS Score III ^a | 15,4±6,2 | 19,1±9,0 | 17,3±7,8 | 0,291 | 18,6±2,2 | 18,4±2,2 | 18,5±1,7 | 0,955 |
| UPDRS Score IV ^a | 3,3±4,2 | 1,8±1,5 | 2,5±3,1 | 0,284 | 3,5±0,9 | 1,9±0,5 | 2,7±0,6 | 0,125 |
| UPDRS Score gesamt ^a | 30,0±8,0 | 32,7±13,4 | 31,4±11,0 | 0,584 | 36,1±3,7 | 32,9±3,5 | 34,4±2,8 | 0,489 |
| Halluzinationen (%) | 1(10) | 1(10) | 2(10) | 1,00 | 2(13) | 2(13) | 4(13) | 0,947 |

^a MW±SD; ¹ für alle metrischen Daten t-Test, für alle kategorialen Daten Chi²-oder Fisher-Test; [†] mit SPSS-Modul Complex Samples; *p<0,05; LED, Levodopa-Äquivalenzdosis; UPDRS, Unified Parkinsons Disease Rating Scale

Tab. 17b: Charakteristika der intent-to-treat- Stichprobe: Neuropsychologischer Status

| N (%) | Nur erste zwei Durchgänge | | | | Gesamte PPP | | | |
|---|---------------------------|--------------|--------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|
| | KG 10 (53) | IG 9 (47) | Gesamt 19 (100) | p-Wert [†] | KG 15 (48) | IG 16 (52) | Gesamt 31 (100) | p-Wert ^{††} |
| MMSE Score ^a | 27,7±2,7 | 28,6±1,6 | 28,1±2,2 | 0,387 | 27,7±0,8 | 28,6±0,5 | 28,1±0,5 | 0,386 |
| PANDA Score ^a | 24,9±5,5 | 20,2±5,0 | 22,4±5,7 | 0,054 | 24,4±1,3 | 21,7±1,4 | 23,0±1,2 | 0,061 |
| S&E-ADL ^a | 87,0±4,8 | 86,4±5,0 | 86,7±4,8 | 0,772 | 82,7±3,0 | 83,8±2,0 | 83,2±1,8 | 0,759 |
| MADRS gesamt ^a | 16,2±1,9 | 17,1±3,5 | 16,7±2,8 | 0,489 | 17,5±1,0 | 16,6±0,8 | 17,0±0,7 | 0,499 |
| MADRS osl ^a | 8,7±2,9 | 10,6±4,2 | 9,7±3,7 | 0,236 | 10,1±0,9 | 9,9±1,0 | 10,0±0,7 | 0,843 |
| Subjektive Dauer IPS-D in Mon. ^a | 12,4±6,5 | 16,5±9,2 | 14,8±8,3 | 0,289 | 23,1±8,2 | 17,2±2,9 | 20,2±4,4 | 0,506 |
| Verlauf IPS-D.: Besserung (%) | 1(10) | 0(0) | 1(5) | | 1(7) | 0(0) | 1(3) | |
| Verschlechterung (%) | 1(10) | 1(10) | 2(10) | 0,654 | 2(13) | 2(13) | 4(13) | 0,541 |
| Stagnation (%) | 2(20) | 4(36) | 6(29) | | 2(13) | 5(31) | 7(23) | |
| Phasenweise (%) | 6(60) | 6(54) | 12(56) | | 10(67) | 9(56) | 19(61) | |
| Antidepressivum (%) | 4(40) | 5(46) | 9(43) | 1,00 | 7(47) | 7(44) | 14(45) | 0,859 |
| Psych. Störung Vorgeschichte (%) | 3(30) | 5(46) | 7(33) | 1,00 | 6(40) | 6(38) | 12(39) | 0,880 |
| Psych. Probl. Vorgeschichte (%) | 5(50) | 4(44) | 10(48) | 1,00 | 7(47) | 7(44) | 14(45) | 0,848 |
| Psych. Störung in Familie (%) | 2(320) | 3(27) | 5(24) | 1,00 | 5(33) | 4(25) | 9(29) | 0,565 |
| GDS Score ^a | 6,9±2,6 | 4,3±3,5 | 5,5±3,3 | 0,065 | 7,3±0,6 | 5,2±0,9 | 6,2±0,6 | 0,064 |
| PDQ 8 Gesamt ^a | 45,9±12,1 | 35,0±14,1 | 40,5±14,0 | 0,079 | 44,6±3,0 | 36,7±3,3 | 40,6±2,4 | 0,086 |
| VAS psychisch ^a | 57,0±18,0 | 58,3±22,6 | 57,7±20,0 | 0,889 | 57,4±4,1 | 75,7±5,1 | 57,6±3,2 | 0,964 |
| VAS somatisch ^a | 57,4±24,4 | 64,6±19,7 | 61,2±21,8 | 0,461 | 57,1±5,5 | 56,7±5,2 | 56,9±4,2 | 0,955 |
| VAS ADL ^a | 67,6±6,7 | 77,2±13,4 | 72,6±11,6 | 0,056 | 69,3±2,7 | 72,4±3,3 | 70,9±2,3 | 0,445 |
| BELA gesamt ^a | 1,2±0,2 | 0,9±0,3 | 1,0±0,3 | 0,016* | 1,2±0,1 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 0,003* |
| BELA emotional ^a | 1,3±0,2 | 1,0±0,4 | 1,1±0,4 | 0,037* | 1,3±0,1 | 1,0±0,1 | 1,1±0,1 | 0,010* |
| BELA symptom ^a | 1,1±0,4 | 0,9±0,3 | 1,0±0,4 | 0,199 | 1,2±0,1 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 0,034* |
| BELA sozial ^a | 1,2±0,3 | 0,8±0,4 | 1,0±0,4 | 0,015* | 1,3±0,1 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 0,003* |
| BELA kognitiv ^a | 1,4±0,7 | 0,8±0,7 | 1,1±0,7 | 0,038* | 1,2±0,2 | 0,9±0,1 | 1,1±0,1 | 0,061 |

^a MW±SD; [†] für alle metrischen Daten t-Test, für alle kategorialen Daten Chi²-oder Fisher-Test; ^{††} mit SPSS-Modul Complex Samples; *p<0,05;

BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; MMSE, Mini Mental State Examination; osl, ohne somatische Items; PANDA, Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

D2: Vergleich der per-protocol analysierten Stichprobe mit den ausgeschiedenen Patienten

Tabelle 18a: Ausgangswertvergleich der per Protokoll analysierten Stichprobe mit den Patienten mit Studienabbruch oder -ausschluss: Soziodemografie und Parkinson-Status

| | PPP | Abbruch/ Ausschluss | Gesamt | p-Wert ^{††} |
|--|-------------|------------------------|-------------|----------------------|
| N (%) | 26 (84) | 5 (16) | 31 (100) | |
| Soziodemografie | | | | |
| Männer : Frauen (%) | 13:13 | 2:3 | 15:16 | 0,691 |
| Alter in Jahren ^a | 62,7±1,8 | 61,2±5,7 | 62,5±1,8 | 0,801 |
| Ausbildung in Jahren ^a | 13,7±0,6 | 13,4±0,9 | 13,6±0,6 | 0,802 |
| Wohnsituation: allein (%) | 3(12) | 0(0) | 3(10) | |
| mit Partner (%) | 20(76) | 4(80) | 24(77) | 0,698 |
| mit weiteren (%) | 3(12) | 1(20) | 4(13) | |
| Berufstätigkeit (%) | 5(19) | 1(20) | 6(19) | 0,970 |
| Parkinson-Status | | | | |
| Erkrankungsdauer in Monaten ^a | 72,7±11,3 | 30,2±9,4 | 65,8±9,9 | 0,008* |
| Erkrankungsalter in Jahren ^a | 56,7±1,7 | 58,6±6,3 | 57,0±1,8 | 0,766 |
| Anzahl Begleiterkrankungen ^a | 2,0±0,4 | 3,4±1,1 | 2,2±0,4 | 0,240 |
| Bereits Levodopa (%) | 17(65) | 4(80) | 21 (68) | 0,541 |
| LED gesamt ^a | 815,2±117,4 | 662,7±143,3 | 790,6±100,9 | 0,419 |
| Hoehn&Yahr Stadium 1 (%) | 3(12) | 2(40) | 5(16) | |
| Stadium 2 (%) | 14(54) | 0(0) | 14(45) | 0,135 |
| Stadium 2,5 (%) | 8(31) | 2(40) | 10(32) | |
| Stadium 3 (%) | 1(4) | 1(20) | 2(7) | |
| UPDRS Score I ^a | 4,1±0,3 | 3,0±0,3 | 3,9±0,2 | 0,010* |
| UPDRS Score II ^a | 9,1±1,0 | 10,0±2,3 | 9,3±0,9 | 0,727 |
| UPDRS Score III ^a | 17,8±1,9 | 22,0±4,3 | 18,5±1,7 | 0,391 |
| UPDRS Score IV ^a | 3,0±0,7 | 1,2±0,3 | 2,7±0,6 | 0,030* |
| UPDRS Score gesamt ^a | 34,1±3,1 | 36,2±6,3 | 34,4±2,8 | 0,767 |
| Halluzinationen (%) | 4(15) | 0(0) | 4(13) | 0,353 |

^a MW±SD; [†] für alle metrischen Daten t-Test, für alle kategorialen Daten Fisher-Test; ^{††} mit SPSS-Modul Complex Samples; *p<0,05; LED, Levodopa-Äquivalenzdosis; UPDRS, Unified Parkinsons Disease Rating Scale

Tabelle 18b: Ausgangswertvergleich der per Protokoll analysierten Stichprobe mit den Patienten mit Studienabbruch oder -ausschluss: Neuropsychologischer Status

| N (%) | PPP | Abbruch/ Ausschluss | Gesamt | p-Wert ^{1†} |
|---|----------|------------------------|----------|----------------------|
| | 26 (84) | 5 (16) | 31 (100) | |
| MMSE Score ^a | 28,3±0,5 | 26,5±0,4 | 28,1±0,5 | 0,009* |
| PANDA Score ^a | 23,4±1,3 | 20,6±2,1 | 23,0±1,2 | 0,219 |
| S&E-ADL ^a | 84,6±1,5 | 76,0±6,9 | 83,2±1,8 | 0,228 |
| MADRS gesamt ^a | 17,1±0,7 | 16,8±1,7 | 17,0±0,7 | 0,879 |
| MADRS osl ^a | 9,9±0,7 | 10,8±1,5 | 10,0±0,7 | 0,566 |
| Subjektive Dauer IPS-D in Mon. ^a | 21,7±5,3 | 13,6±2,7 | 20,2±4,4 | 0,176 |
| Verlauf IPS-D.: Besserung (%) | 1(4) | 0(0) | 1(3) | 0,708 |
| Verschlechterung (%) | 4(15) | 0(0) | 4(13) | |
| Stagnation (%) | 6(23) | 1(20) | 7(23) | |
| Phasenweise (%) | 15(58) | 4(80) | 19(61) | |
| Antidepressivum (%) | 13(50) | 1(20) | 14(45) | 0,235 |
| Psych. Störung Vorgeschichte (%) | 10(39) | 2(40) | 12(39) | 0,949 |
| Psych. Probl. Vorgeschichte (%) | 13(50) | 1(20) | 14(45) | 0,239 |
| Aktuell sonst. psych. Probleme (%) | 0(0) | 1(20) | 1(3) | 0,032 |
| Psych. Störung in Familie (%) | 9(35) | 0(0) | 9(29) | 0,156 |
| GDS Score ^a | 6,2±0,7 | 6,2±1,3 | 6,2±0,6 | 0,983 |
| PDQ 8 Gesamt ^a | 41,0±2,7 | 38,8±5,6 | 40,6±2,4 | 0,721 |
| VAS psychisch ^a | 56,4±3,2 | 65,0±10,5 | 57,6±3,2 | 0,435 |
| VAS somatisch ^a | 56,2±3,9 | 61,5±12,9 | 56,9±4,2 | 0,672 |
| VAS ADL ^a | 70,4±2,3 | 74,0±7,4 | 70,9±2,3 | 0,642 |
| BELA gesamt ^a | 1,1±0,1 | 1,0±0,2 | 1,1±0,1 | 0,739 |
| BELA emotional ^a | 1,1±0,1 | 1,1±0,2 | 1,1±0,1 | 0,788 |
| BELA symptom ^a | 1,1±0,1 | 1,0±0,2 | 1,1±0,1 | 0,695 |
| BELA sozial ^a | 1,1±0,1 | 1,2±0,2 | 1,1±0,1 | 0,694 |
| BELA kognitiv ^a | 1,1±0,1 | 0,7±0,1 | 1,1±0,1 | 0,062 |

^a MW±SD; ¹ für alle metrischen Daten t-Test, für alle kategorialen Daten Fisher-Test; [†] mit SPSS-Modul Complex Samples; *p<0,05;

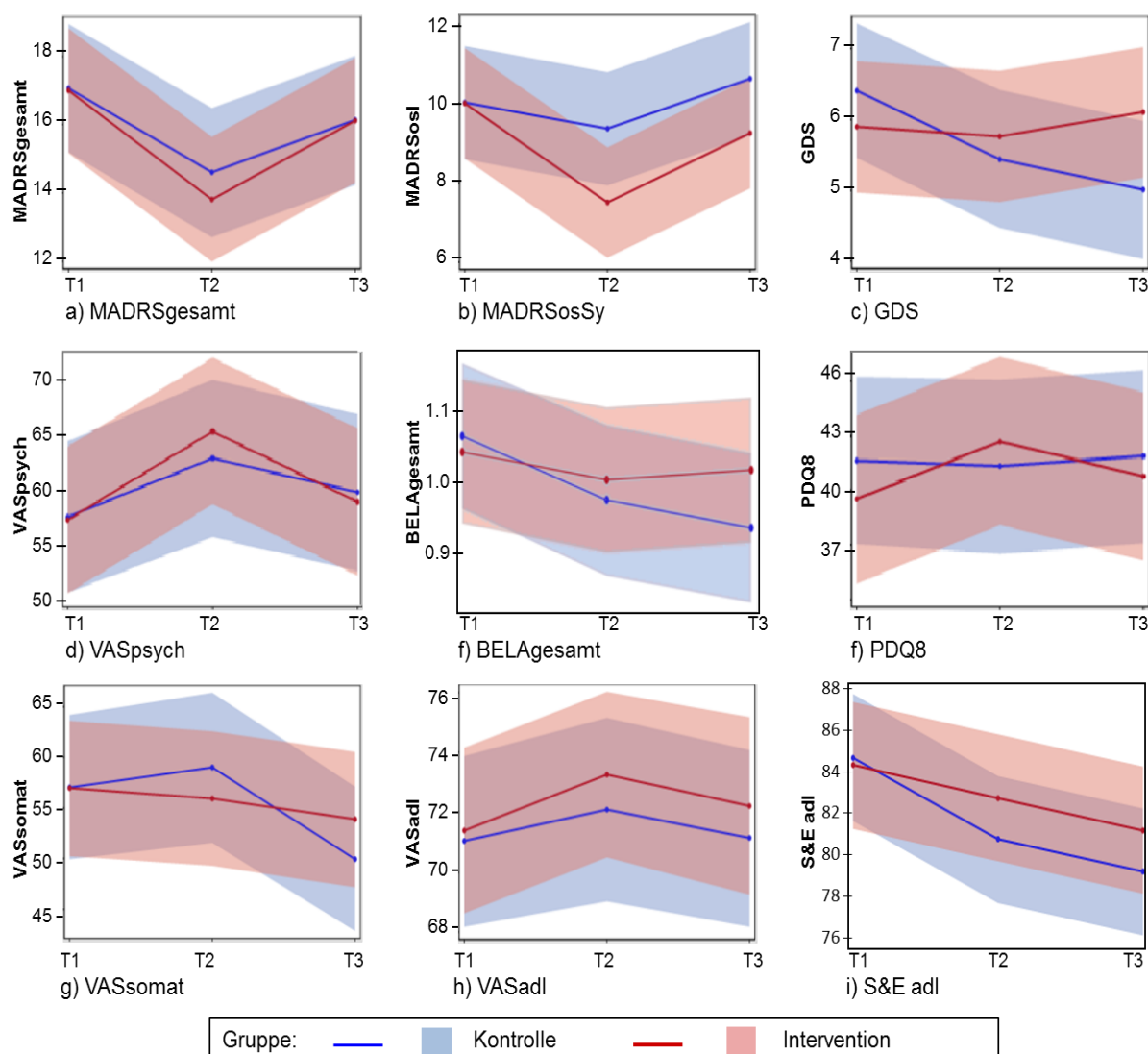
BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; osl, ohne somatische Items; PANDA, Parkinson Neuropsychiatric Dementia Assessment; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

D3: Metrische Outcomemaße**a) Erste zwei Durchgänge gemäß Studienprotokoll**

Tab. 19: Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der intenet-to-treat- Stichprobe der ersten zwei Untersuchungsdurchgänge (Kontrollgruppe N=10; Interventionsgruppe N=11; Gesamt N=21)

| | T1 | | | T2 | | | Statistik | |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|----------------|
| | KG | IG | Gesamt | KG | IG | Gesamt | pZeit | pGruppe * Zeit |
| MADRSgesamt | 16,2±1,9 | 17,1±3,5 | 16,7±2,8 | 13,3±5,0 | 12,4±4,5 | 12,8±4,7 | 0,005* | 0,455 |
| MADRSosl | 8,7±2,9 | 10,6±4,2 | 9,7±3,7 | 8,4±3,6 | 6,9±3,7 | 7,6±3,5 | 0,041* | 0,077 |
| GDS | 6,9±2,6 | 4,3±3,5 | 5,5±3,3 | 5,8±3,2 | 4,3±3,2 | 5,0±3,2 | 0,360 | 0,299 |
| PDQ8sum | 45,9±12,1 | 35,0±14,1 | 40,5±14,0 | 45,9±13,5 | 38,8±14,3 | 41,4±14,3 | 0,724 | 0,724 |
| VASpsych | 57,0±18,0 | 58,3±22,6 | 57,7±20,0 | 60,6±14,6 | 69,0±16,3 | 65,0±15,7 | 0,182 | 0,499 |
| VASsomat | 57,4±24,4 | 64,6±19,7 | 61,2±21,8 | 59,5±18,8 | 59,1±22,5 | 59,3±20,3 | 0,689 | 0,379 |
| VASadl | 67,6±6,7 | 77,2±13,4 | 72,6±11,6 | 68,9±8,9 | 79,9±14,3 | 74,9±13,2 | 0,179 | 0,718 |
| S&E-ADL | 87,0±4,8 | 86,4±5,0 | 86,7±4,8 | 84,0±5,2 | 84,5±5,3 | 84,2±5,1 | 0,100 | 0,676 |
| BELAsum | 1,2±0,2 | 0,9±0,3 | 1,0±0,3 | 1,1±0,4 | 0,8±0,3 | 9,0±0,4 | 0,194 | 0,816 |
| BELAemot | 1,3±0,2 | 1,0±0,4 | 1,1±0,4 | 1,1±0,3 | 1,0±0,4 | 1,1±0,3 | 0,187 | 0,405 |
| BELAsympt | 1,1±0,4 | 0,9±0,3 | 1,0±0,4 | 1,2±0,5 | 0,8±0,3 | 1,0±0,4 | 0,806 | 0,211 |
| BELAsoz | 1,2±0,3 | 0,8±0,4 | 1,0±0,4 | 1,0±0,6 | 0,8±0,3 | 0,9±0,5 | 0,298 | 0,724 |
| BELAkog | 1,4±0,7 | 0,8±0,7 | 1,1±0,7 | 1,2±0,5 | 0,9±0,9 | 1,0±0,7 | 0,436 | 0,080 |

alle Daten sind als MW±SD dargestellt; IG, Interventionsgruppe (N=11); KG, Kontrollgruppe (N=10); Gesamt (N=21); * p<0,05
 BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

b) 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten


BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL=Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

Abb. 14: Modellprädizierte Mittelwerte der metrischen Outcomemaße mit Ausgangswertadjustierung und 95% Konfidenzintervall in der intent-to-treat Gesamtstichprobe; a) MADRS gesamt; b) MADRS ohne somatische Symptome; c) GDS; d) VAS psychisch; e) BELA gesamt; f) PDQ 8; g) VAS somatisch; h) VAS adl; i) S&E-ADL

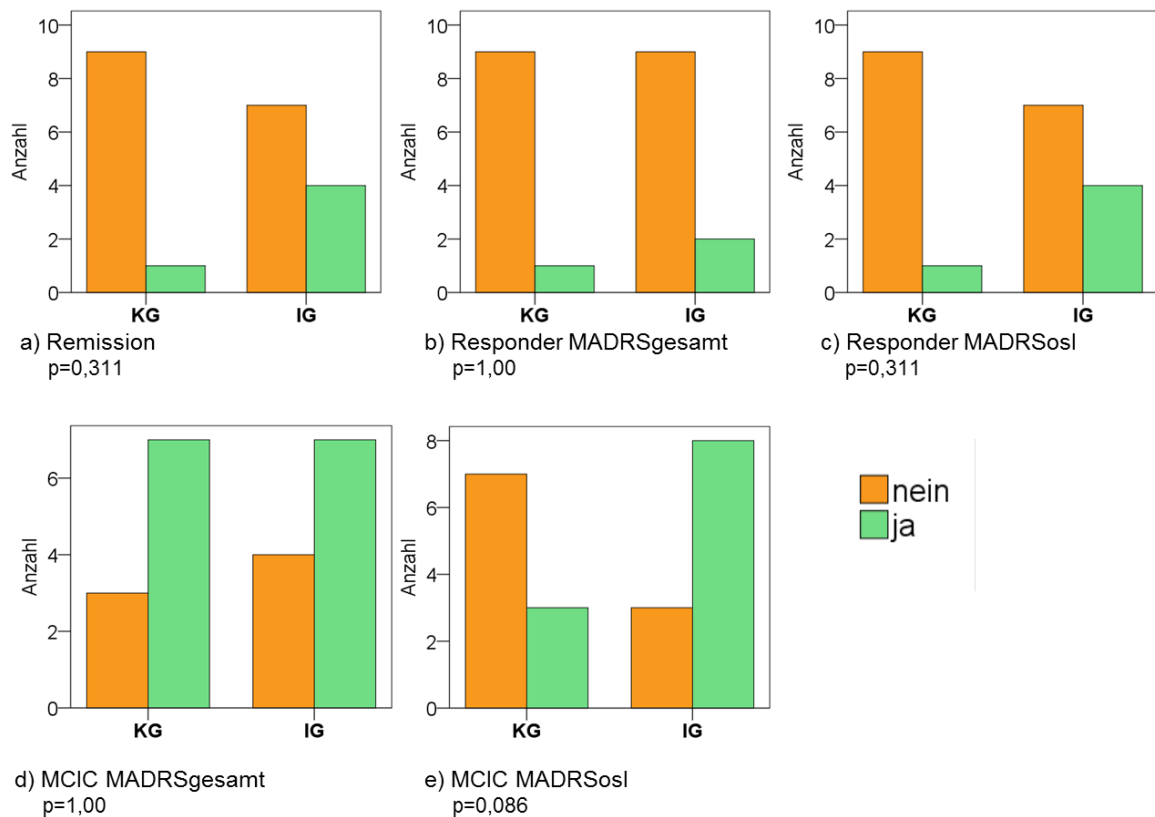
Tab. 20: Interventionseffekte für die metrischen Outcomemaße in der intent-to-treat- Gesamtstichprobe (Kontrollgruppe N=15; Interventionsgruppe N=16; Gesamt N=31)

| | T1 | | | T2 | | | T3 | | | Statistik | | | | | |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------|--|
| | KG | IG | Gesamt | KG | IG | Gesamt | KG | IG | Gesamt | ICC | $\beta_{\text{Ausgangswert}}$ | $p_{\text{Ausgangswert}}$ | p_{Gruppe} | p_{Zeit} | $p_{\text{Gruppe} \times \text{Zeit}}$ |
| MADRSgesmt | 17,5±3,8 | 16,6±3,3 | 17,0±3,5 | 15,0±5,4 | 13,4±5,2 | 14,2±5,3 | 16,5±4,2 | 15,8±5,8 | 16,1±5,0 | 0,064 | 0,827 | <0,0001 | 0,740 | 0,011* | 0,895 |
| MADRSosl | 10,1±3,5 | 9,9±3,9 | 10,0±3,7 | 9,5±3,6 | 7,4±4,1 | 8,4±3,9 | 10,7±3,0 | 9,1±4,6 | 9,9±4,0 | 0,095 | 0,642 | <0,0001 | 0,151 | 0,041* | 0,421 |
| GDS | 7,3±3,1 | 5,2±3,8 | 6,2±3,3 | 6,4±2,9 | 5,1±3,6 | 5,7±3,3 | 5,9±3,1 | 5,4±3,8 | 5,6±3,4 | 0,248 | 0,784 | <0,0001 | 0,535 | 0,292 | 0,224 |
| PDQ8sum | 44,6±12,0 | 36,7±13,1 | 40,6±13,0 | 44,2±13,5 | 38,4±12,7 | 41,1±13,2 | 44,7±10,8 | 37,1±10,8 | 40,6±11,3 | 0,058 | 0,754 | <0,0001 | 0,786 | 0,822 | 0,742 |
| VASpsych | 57,4±15,6 | 57,7±20,0 | 57,6±17,7 | 63,0±15,4 | 64,6±16,5 | 63,9±15,7 | 59,1±14,7 | 59,8±16,9 | 59,4±15,6 | 0,096 | 0,553 | <0,0001 | 0,890 | 0,130 | 0,871 |
| VASsomat | 57,1±21,0 | 56,7±21,3 | 56,9±20,8 | 59,6±19,5 | 55,7±21,2 | 57,4±20,2 | 50,0±15,2 | 53,6±18,5 | 51,9±16,8 | 0,072 | 0,658 | <0,0001 | 0,938 | 0,209 | 0,616 |
| VASadl | 69,3±10,7 | 72,4±13,3 | 70,9±12,0 | 70,9±11,8 | 74,3±15,1 | 72,6±13,6 | 68,7±10,8 | 74,8±10,1 | 71,8±10,7 | 0,095 | 0,891 | <0,0001 | 0,530 | 0,572 | 0,949 |
| S&E-ADL | 82,7±11,6 | 83,8±8,1 | 83,2±9,8 | 79,3±11,6 | 82,5±6,8 | 81,0±9,4 | 78,0±11,5 | 81,3±8,1 | 79,7±9,8 | 0,145 | 0,827 | <0,0001 | 0,328 | 0,018* | 0,625 |
| BELAsum | 1,22±0,21 | 0,90±0,32 | 1,05±0,31 | 1,06±0,22 | 0,91±0,16 | 0,99±0,31 | 1,09±0,29 | 0,88±0,44 | 0,98±0,31 | 0,225 | 0,716 | <0,0001 | 0,162 | <0,01* | 0,353 |
| BELAemot | 1,30±0,24 | 0,98±0,39 | 1,14±0,36 | 1,14±0,38 | 1,00±0,20 | 1,05±0,31 | 1,03±0,22 | 0,99±0,31 | 1,01±0,26 | 0,001 | 0,488 | <0,0001 | 0,290 | <0,01* | 0,069 |
| BELAsympt | 1,18±0,40 | 0,91±0,35 | 1,04±0,39 | 1,13±0,36 | 0,87±0,30 | 1,05±0,43 | 1,10±0,38 | 0,92±0,29 | 1,01±0,34 | 0,089 | 0,765 | <0,0001 | 0,177 | 0,779 | 0,882 |
| BELAsoz | 1,30±0,32 | 0,86±0,39 | 1,08±0,42 | 1,08±0,30 | 1,02±0,34 | 0,90±0,45 | 1,04±0,35 | 0,96±0,45 | 1,00±0,40 | 0,125 | 0,709 | <0,0001 | 0,374 | 0,680 | 0,108 |
| BELAkog | 1,23±0,64 | 0,85±0,63 | 1,04±0,66 | 1,19±0,46 | 0,93±0,37 | 1,10±0,65 | 1,08±0,45 | 0,92±0,80 | 1,00±0,65 | 0,133 | 0,618 | <0,0001 | 0,814 | 0,823 | 0,609 |

alle Daten sind als MW±SD dargestellt; IG, Interventionsgruppe (N=16); KG, Kontrollgruppe (N=15); Gesamt (N=31); ICC, Intraclasscorrelation; $\beta_{\text{Ausgangswert}}$, Regressionskoeffizient des Ausgangswertes der jeweiligen Skala; * $p < 0,05$; p-Werte Tukey-adjustiert; BELA, Belastungsfragebogen für Parkinsonpatienten; GDS, Geriatric Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; osl, ohne somatische Items; PDQ 8, Parkinson's Disease Questionnaire; S&E-ADL, Schwab-&England-Skala der Aktivitäten des täglichen Lebens; VAS, Visuelle Analogskala

D4: Kategorialer Outcome: Remission, Responder und klinisch relevante Besserung

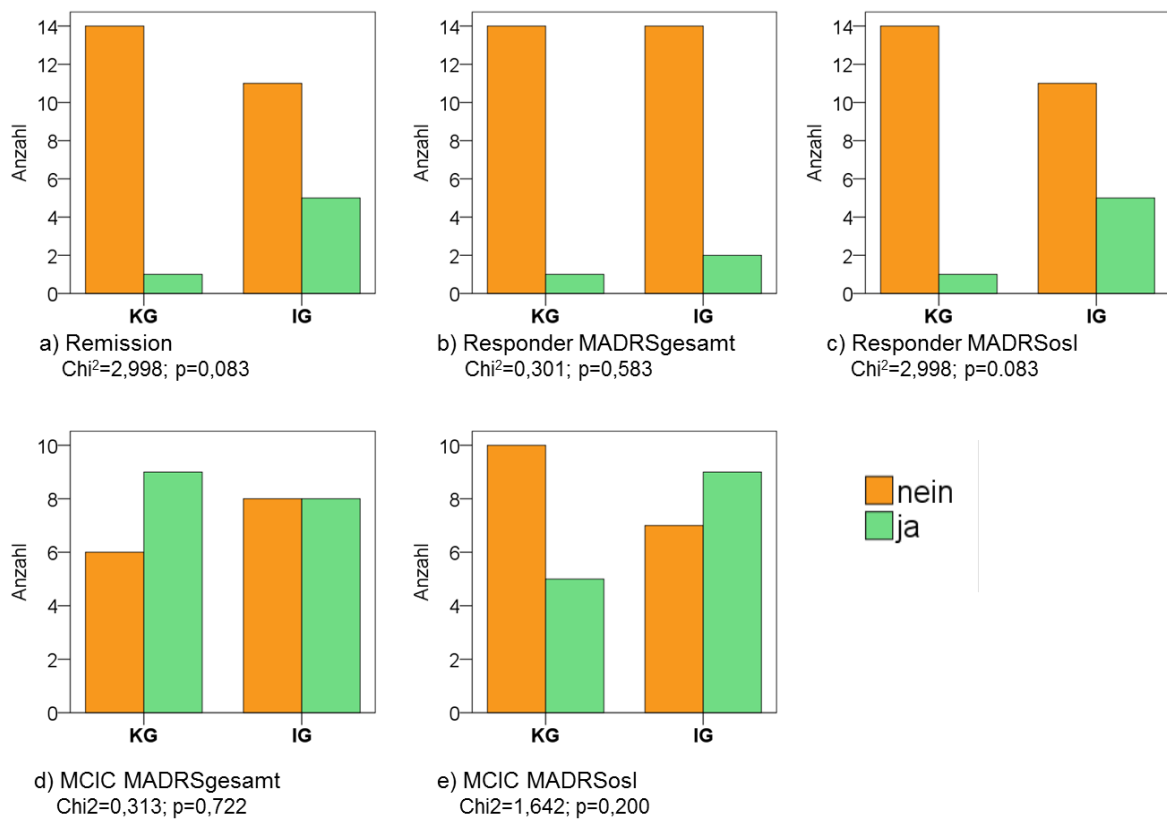
c) Erste 2 DG gemäß Studienprotokoll



IG, Interventionsgruppe (N=11); KG, Kontrollgruppe (N=10); MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MCIC, minimal klinisch relevante Besserung; osl, ohne somatische Items

Abb. 15: Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSosl in der intent-to-treat- Stichprobe, erste zwei Untersuchungsdurchgänge

d) 3 Durchgänge inklusive zweifach allozierter Patienten



IG, Interventionsgruppe (N=16); KG, Kontrollgruppe (N=15); MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MCIC, minimal klinisch relevante Besserung; osl, ohne somatische Items

Abb. 16: Raten der a) Remission, definiert als <10 Punkte in der MADRSgesamt, b) Response in der MADRSgesamt, definiert als >49% Besserung, c) Response in der MADRSosl, definiert als >49% Besserung, d) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSgesamt, e) MCIC, definiert als ≥ 2 Punkte in der MADRSosl in der intent-to-treat- Gesamtstichprobe